

Aus der I. Inneren Abteilung
des Städt. Krankenhauses Berlin-Neukölln

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. Holldack

**DIE KINETIK LEUKÄMISCHER BLASTEN
UND MONONUCLEOSEZELLEN
IM VERGLEICH MIT DER NORMALER LEUKOCYTEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Harri Nitzel aus Rostock

1976



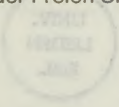
Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Inneren Abteilung
des Städt. Krankenhauses Berlin-Neukölln

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. Holldack

DIE KINETIK LEUKÄMISCHER BLASTEN UND MONONUCLEOSEZELLEN IM VERGLEICH MIT DER NORMALER LEUKOCYTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von Harri Nitzel aus Rostock

Promoviert am 4.12.1975

Referent: Professor Dr. med. Irene B o l l

Korreferent: Professor Dr. med. Reinard T h o m



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 13.9.1976

Inhaltsverzeichnis

Seite:

Einleitung	2
Methode	9
Ergebnisse	11
: Typendefinition und ihre Häufigkeit	16
I A Kinematographische Dokumentation der Bewegungsformen leukämischer Myeloblasten	
II A Bewegungsformen leukämischer Monoblasten	25
III A Bewegungsformen leukämischer Lymphoblasten	30
IV A Bewegungsformen leukämischer Promyelocyten	34
: I B Vakuolenentstehung und zwischen- zellige Beziehungen bei leukämischen Myeloblasten	38
I C Fibroblastoide Umwandlung leukämischer Myeloblasten	39a
: Wanderungsgeschwindigkeit leukämischer Blasten und Lymphoidzellen	40
: Bewegungsverhalten von Lymphoidzellen bei Morbus Pfeiffer mit kinematographi- scher Dokumentation im Vergleich mit dem von Monocyten und Lymphocyten	46
Diskussion und Ergebnisse	57
Zusammenfassung	67
Literaturverzeichnis	68

Einleitung

Die Erkenntnisse über cytodynamische Vorgänge wurden in den letzten Jahrzehnten durch die Verbesserung technischer Hilfsmittel vertieft. So war es möglich, mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskopes und der kinematographischen Dokumentation weiter in die Geheimnisse von Oberflächengeschehen an Blutzellen und ihrer Bewegungsabläufe einzudringen.

Die aktive Fortbewegung aller Leukocytenarten wurde von verschiedenen Autoren (AMBROSE, von PHILIPSBORN, SENDA, HIRAKI, LICHTMAN, WEED) beschrieben. So ist bekannt, daß die Wanderungsrichtung eines Granulocyten von der Potentialdifferenz zwischen dem geschädigten und dem intakten Gewebe bestimmt wird. Und doch ist das Phänomen Locomotion und die Aufnahme von Partikeln in die Zelle noch nicht genügend erkannt.

Als Erklärung für den Mechanismus der Eigenbewegung gibt es verschiedene Theorien. Veränderungen der adhäsiven Kräfte der Zelle als Ausdruck ihrer Oberflächenenergie, ihrer Klebrigkeit werden diskutiert (v. PHILIPSBORN, BAUDISCH, BECKMANN, AMBROSE, PROJAN und BACIGALUPO). Das Auftreten von aktiven Vorgängen an der Oberfläche von Blutzellen sehen wir in dem Vorgang der Leukergie (FLECK), die als verstärkte Aggregation der Granulocyten auf Schwankungen im biologischen Gleichgewicht gedeutet wird. Sie scheint Ausdruck einer vitalen Lebensäußerung zu sein.

So ist anzunehmen, daß eine Änderung der Oberflächenspannung und der elektrischen Struktur der Zellmembran einen Impuls für die Aktivität der kontraktile Elemente

darstellen (LETTERER, SENDA). Die Veränderungen der Oberflächenpotentiale im Zusammenhang mit der Umwandlung der intracellulären Strukturen werden als Sol-Gelumwandlung von einigen Autoren als Erklärung der Locomotion gesehen (STOBBE, STOCKEM, RICHTER, WOHLFAHRT, BOTTERMANN).

LETTERER und SENDA weisen auf die fibrillären Strukturen des Cytoplasmas und ihre Fähigkeit zur Verkürzung als Erklärung für die Fortbewegung der Blutzelle hin. Der Wechsel zwischen Kontraktion und Ruhestadium der weißen Blutzellen im Ablauf der Locomotion läßt ebenfalls auf das Vorhandensein von kontraktilen Elementen schließen. Durch Stimulation mit Adenosintriphosphat in geeigneter Dosierung steigern weiße Blutzellen ihre Aktivität. Diese Tatsache festigt die Vorstellung vom Vorhandensein kontraktiler Elemente und ihre Ansprechbarkeit auf ATP, wie sie von verschiedenen Autoren bewiesen wurde (SENDA, TAMURA, FRANKS, RIDDL, KEYSERLINGK, LETTERER). Hinzu kommt der Einfluß von vegetativen Wirkstoffen auf die Leucocytenbewegung wie Adrenalin und Acetylcholin, die SEITZ und v. PHILIPSBORN am Vitalpräparat phasenoptisch beobachten konnten. Die Leukocyten, ausgestattet mit kontraktilen Elementen (De BRUYN, SENDA), zeigen im Zusammenspiel mit humoralen Faktoren eine dynamische Lebensäußerung, die Locomotion. Das bedeutet die nachweisliche Fortbewegung der Zelle von ihrem Standort mit Hilfe von besonderen Organellen, Pseudopodien, undulierenden Membranen und Cilien, wobei eine Koordination im Ablauf der Bewegung notwendig ist. ALBRECHT fand eine Zunahme der Wanderungsgeschwindigkeit menschlicher Leukocyten in vitro durch Zusatz von ACTH bei gleichzeitiger Ansäuerung des Mediums, hingegen eine Abnahme der Wanderungsgeschwindigkeit bei Zusatz von Demecolcin in geeigneter Dosierung.

Besondere Zellarten besitzen die Fähigkeit zur Ausbreitung auf Oberflächen; der terminus technicus hierfür "etalement" oder "spreading" nach BESSIS, stellt weder eine spezielle Bewegungsart dar, noch bestehen Beziehungen zu anderen Arten zellulärer Bewegung (Wittekind). Ebenso ist die Blisterbildung kein Stadium der Zellfortbewegung, sondern eine Folge von ziel- und regellosen Cytoplasmaausstülpungen (BESSIS) und darf nicht mit der uniloculären Pseudopodienentstehung in Zusammenhang gebracht werden, die der zielgerichteten Fortbewegung dient.

Die Kenntnisse morphologischer Einzelheiten über die Locomotion weißer Blutzellen ist in den letzten 10 Jahren eingehend untersucht worden, nicht zuletzt durch die Anwendung der Phasenkontrastmikroskopie, doch schreibt man diese Eigenschaft nur den reiferen Zellformationen - beginnend bei den Metamyelocyten - zu (RIND).

Die Vielfalt der Bewegungsformen von Leucocyten macht eine Schematisierung schwierig, zumal es vorkommt, daß eine Zelle durch ihren Gestaltwechsel im Ablauf der Bewegung einer anderen Gruppe zugeordnet werden muß, um die Einheit zwischen Gestalt und Bewegungstyp aufrecht zu erhalten (SCHREK).

Während RIND die klassischen 3 Bewegungstypen der Granulocyten prägte, indem er als wesentlichstes Kriterium der Schematisierung die Lage des Zellkernes zum Cytoplasma während des Bewegungsablaufes ansah, teilte v. PHILIPSBORN die Bewegungstypen in 7 Gruppen, HIRAKI, OFUJI und WATARI sie sogar in 12 Gruppen ein.

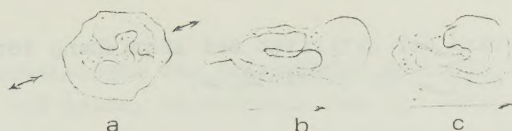


Abb. 1

Neutrophiler Granulocyt nach RIND.

- a: abgerundet, geringe Motilität.
- b: wandernd mit granulafreier undulierender Membran frontal, Uropode und Kern im rückwärtigen Anteil.
- c: der Zellkern folgt dem in Bewegungsrichtung weisenden granulafreien Cytoplasmasaum.

Bei Beobachtungen, die sich auf mehr als 300 Zellen aus dem Knochenmark und Blut von akuten Leukämien und Morbus Pfeiffer während eines Zeitraumes von 1 Stunde bis 1 Woche erstreckten und im Phasenkontrast fortlaufend beobachtet und kinematographisch dokumentiert wurden, waren am zweckmäßigsten aufbauend auf RIND und SENDA drei Bewegungstypen zu differenzieren:

Typ I

ist eine sessile Zelle ohne Konturveränderungen, ohne Bildung von Projektionen des Cytoplasmas. Die Zelloberfläche erscheint weitgehend starr und die Zelle zeigt keine Locomotion.

Typ II

zeigt Konturveränderungen. Cytoplasmaprojektionen entstehen und verschwinden ziel- und regellos in verschiedenen Richtungen: eine Pseudopodienbildung wird beobachtet, aber keine Locomotion.

Typ III

bildet Pseudopodien und zeigt periodisch eine den reifen Blutzellen ähnliche Fortbewegung. Der Ablauf der Bewegung geht vom Ruhestadium zur Pseudopodienbildung und zum Lauf,

dann folgt Verminderung der Aktivität mit Einziehung der Pseudopodien und Rückkehr zum Ruhestadium.

MARSHALL erkannte wie SENDA bei normalen Myeloblasten und pathologischen Zellformen die Fähigkeit zur aktiven Fortbewegung. Sie konnten nachweisen, daß normale Myeloblasten eine hohe negative Oberflächenladung besitzen. Ihre Reifung zum Granulocyten ist charakterisiert durch eine Reduktion der negativen Ladung und eine Aktivierung des Cytoplasmas. Diese Modifikation des Cytoplasmas während der Reifung im Knochenmark ist für eine optimale funktionelle Kapazität einer reifen Blutzelle nötig. Die hohe negative Oberflächenladung normaler Promyelocyten und Myelocyten verhindert den Kontakt mit dem umgebenden Milieu, so zeigen sie wenig Adhäsion, Aggregation, Locomotion und sind in ihrer Form rigide und wenig verformbar, doch nicht gänzlich unbeweglich (WEED).

Erst durch die Reifung und der damit verbundenen Reduktion der negativen Ladung der Oberfläche kann die Zelle sich verformen. Durch Verflüssigung des Cytoplasmas ist eine leichtere Pseudopodienbildung möglich. Dies würde der "Sol-Gel-Theorie" von WOHLFAHRT-BOTTERMANN entsprechen. LICHTMAN und WEED sehen in dem hohen Grad der Rigidität und der sehr niedrigen Verformbarkeit der unreifen Zellen den Grund für die Zurückhaltung in den Knochenmarksinus. Jüngere Forschungen beschäftigen sich mit der Zellkinetik leukämischer Blasten und anderer pathologischer Zellformen (SENDA, TAKABAYSKI, HIRAKI, TAMURA, SCHREK, De BRUYN). Zu diesen pathologischen Zellformen gehören die von DOWNEY und KINLEY 1923 erstmalig beschriebenen atypischen Zellen im Blut von Patienten mit infektiöser Mononukleose, sie sind über Jahre schon Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Durch die

Virusätiologie der Erkrankung, gestützt auf die Forschungen von heute, bezeichnete man die atypischen Zellen der infektiösen Mononukleose als Virocyten oder Lymphoidzellen. Sie kommen bei der Serumhepatitis (JORKE, Mc KINNEY, HENNIG, SIEDE), Toxoplasmose und anderen lymphotropen Virusinfekten vor, aber ebenso im Blut von Personen, die unter dem Einfluß ionisierender Strahlen stehen. JORKE, WEDEKIND und CHARTON behaupten sogar, daß Lymphoidzellen zu 4 - 5 % im Peripherblut gesunder Versuchspersonen vorkommen.

Die morphologische Ähnlichkeit der Lymphoidzellen mit den Lymphocyten veranlaßte einige Autoren von atypischen Lymphocyten zu sprechen (JORKE, BOCK, WILM, WILLMANN). RIND bezeichnet die große basophile Lymphoidzelle als eine 15 - 25 μ große Zelle mit einem relativ hellen, lockeren, runden oder leicht eingebuchteten Zellkern, in dessen fleckig-retikuläre Struktur mehrere polymorphe, gelegentlich auch bandförmige Kernkörperchen eingelagert sind. Die Motilität dieser Zellelemente bezeichnet er als gering, doch weist er auf plumpe Plasmafortsätze bei Bewegungsformen hin. Man ist heute weitgehend der Meinung, daß die Vermehrung der Lymphoidzellen mit qualitativer Verschiebung zu den basophilen und großkernigen Zelltypen als Ausdruck eines erhöhten Aktivitätsgrades des RHS, besonders des lymphoretikulären Gewebes aufzufassen ist (MOESCHLIN, LENNERT) und daß aus der Vermehrung dieser Zellen im peripheren Blut diagnostische Schlüsse auf den Aktivitätsgrad des RHS gezogen werden können (JORKE).

Darüber hinaus wurde eine funktionelle Aktivität dieser Zellen durch chemische Untersuchungen bestätigt. So konnten SCHMALZL, GIRESA und BRAUNSTEINER einen hohen Gehalt an saurer Phosphatase in Drüsenfieberzellen nachweisen. ASTALDI bestätigte durch cytochemische Untersuchungen die starke PAS- und Phosphorylasereaktionen, die auf einen gesteigerten Glykogenstoffwechsel hinweisen. Der hohe Gehalt

an saurer Phosphatase wird in Zusammenhang mit der deutlichen Motilität der Zellen gebracht.

Auf morphologische Ähnlichkeiten der Lymphoidzellen mit leukämischen Blasten weisen PEARMAIN und LICETTE, RABIN, BENYESH-MELNIK, BRUNSWIG und SCHREK hin.

Die von SENDA herausgearbeitete Morphologie und Bewegungsform leukämischer Blasten soll in dieser Arbeit nachuntersucht und durch über viele Stunden dauernde Beobachtungen kinematographisch dokumentiert werden. Weiterhin ist interessant, ob die unterschiedliche Kinetik eine Differenzierung der Leukämiearten zuläßt.

Ebenfalls schien die Aufgabe lohnend in diesem Zusammenhang auch die Kinetik der Zellen von Morbus Pfeiffer phasenoptisch kinematographisch zu untersuchen und sie mit den bestehenden Forschungsergebnissen reifer Granulocyten und Lymphocyten zu vergleichen, da die Beziehung der Lymphoidzellen zu Lymphocyten und Monocyten vor allem wegen ihrer Ähnlichkeit zu beiden Systemen weiterhin umstritten ist.

Methode:

Voraussetzung für die Beobachtung von Blutzellen ist die Erhaltung ihrer Vitalität in der Beobachtungskultur, was mit Hilfe eines Nährkoagulums aus autologem Plasma, Serum und Corrhormon gelingt. Die Koagula müssen für die Phasenkontrastbeobachtung auf dem Objektträger sehr flach ausgezogen sein, da sich die Strukturen um so besser darstellen, je niedriger die planparallele Kammer und je dünner das abschließende Deckgläschen ist. Die Zellen werden mit einer Deckglasecke in einer dünnen Schicht möglichst frei von Flüssigkeit auf das Koagulum aufgebracht, das Deckglas von 17 μ m Dicke aufgedrückt und die Kammer mit Parafin luftdicht abgeschlossen (BOLL). Das Präparat wird unter einem Phasenkontrastmikroskop, über welchem eine 16 mm Filmkamera ohne Objektiv aufgehängt ist, mit 70 - oder 100facher Ölimmersion betrachtet und auf 16 mm Schwarz-weißnegativfilm bei einer Expositionszeit von 0,25 sec alle 10 bis 20 sec dokumentiert. Bei normaler Vorführgeschwindigkeit entsteht so eine Zeitraffung von 240- bis 480-fach.

Das Mikroskop befindet sich bis auf das Okular in einem Brutschrank, der automatisch eine Temperatur von 37°C hält. Zur Dokumentation der Bewegungsabläufe der Zellen benutzen wir die Lauf- und Teilbildanalyse. Es ist zweckmäßig, der Teilbildanalyse die Laufbildanalyse voranzustellen, um einen Gesamteindruck im Ablauf der Zellbewegung zu bekommen.

Für die Laufbildanalyse wird die Gesamtheit des Bewegungsablaufes bei der Vorführung erfaßt. Durch die Beschleunigung werden Vorgänge dargestellt, die bei der direkten Beobachtung im Mikroskop wegen ihrer Trägheit kaum oder gar nicht zu erkennen sind.

Für die Teilbildanalyse werden Papiereinzelvergrößerungen sowie Zeichnungen aus dem Filmmaterial angefertigt, wodurch die beste Objektivierung der vitalen Zellmorphologie ermöglicht wird. Dazu wird das Filmbild durch Auflichtprojektion auf ein gerahmtes Papier projiziert. Zum Nachzeichnen der Konturen benötigt man spitze Bleistifte, um möglichst eine genaue Wiedergabe von Zellgrenze, Zellkern und Pseudopodien zu erreichen. Jedes Bild ist durch seine Nummer genau festgelegt und der zeitliche Abstand zwischen den Bildern geht aus dem Aufnahmeprotokoll hervor. Eine genaue Größenangabe ist durch das Einzeichnen des mit aufgenommenen Objektmikrometers möglich. Von großer Wichtigkeit sind bei der Auswertung eines Filmes die Daten des Aufnahmeprotokolls über Aufnahmedauer und Zahl der Bilder pro Minute.

Mit Hilfe der Teilbildanalyse können morphologische Veränderungen des Zellkerns, der Kernkörperchen, des Mitochondrienstromes, der Zellmembran am Zellkörper und an den Pseudopodien, vor allem die unterschiedliche Art ihrer Entstehung festgehalten werden. Weiterhin wird mit Hilfe des Filmbetrachters die Wanderungsgeschwindigkeit aus der entsprechenden Bildzahl pro Zeiteinheit und maßstabgerechte Umrechnung der Wegstrecke bestimmt.

Ergebnisse:

A

Nachdem wir die verschiedenen Leukämieformen nach der Pappenheimfärbung und der Cytochemie (POX, PAS, α -Naphthylacetat-Esterase) dem jeweiligen Typ zugeordnet hatten, kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 1 Bewegungstypen der Myeloblasten Leukämien

Name d. Patienten	Zell- zahl	Typ I	Typ II	Typ III
Boe.	9	-	1	8
Raa.	22	5	7	10
Kon.	4	2	2	-
Lie.(nach OMS)	4	2	2	-
Ki.	10	1	4	5
De.(nach CML)	3	-	-	3
Sche.	5	2	3	-
Za.(nach Poycythäm.)	9	2	2	5
Bu.	9	4	1	4
Cor.(nach CML)	6	-	6	-
La.	9	1	4	4
Ku.(nach CML)	8	4	2	2
Kü.	2	-	-	2
Fi.	19	4	6	9
Sche. (Erythroleukämie)	2	-	-	2
An.	7	2	3	2
Bla.	24	8	7	9
Vö.	3	-	1	2
Ge.	2	-	1	1
Bra.	4	-	2	2
Klo.	11	2	3	6
Lü.	9	2	4	3
La.	6	1	-	5
23 Patienten	189	42	63	84
Zellen				

Bewegungstypen der Promyelocyten Leukämien

Name d. Patienten	Zell- zahl	Typ I	Typ II	Typ III
Ke.	10	3	3	4
Fre.	4	-	2	2
Ham.	4	3	-	1
Sa.	8	1	3	4
4 Patienten	26 Zellen	7	8	11

Bewegungstypen der Monoblasten Leukämien

Name d. Patienten	Zell- zahl	Typ I	Typ II	Typ III
Bar.	2	-	2	-
Bas.	6	-	5	1
Me.	1	-	1	1
Schu.	19	3	6	10
Se.	20	2	9	9
Pre.	5	2	1	2
Si.	7	3	1	2
7 Patienten	60 Zellen	10	25	25

Bewegungstypen der Lymphatischen Leukämien

Name d. Patienten	Zell- zahl	Typ I	Typ II	Typ III
Jä.	3	-	1	2
Ji.	6	6	-	-
Ei.	1	-	1	-
Wo.	1	-	-	1
Da.	9	1	3	5
Gü.	6	2	3	1
6 Patienten	26 Zellen	9	8	9

Bewegungstypen der Lymphoidzellen bei Morbus Pfeiffer

Name d. Patienten	Zell- zahl	Typ I	Typ II	Typ III
Broe.	1	-	-	1
"	1	-	-	1
"	1	-	-	1
"	1	-	-	1
Po.	2	-	1	1
"	2	-	2	1
"	1	-	-	1
"	2	1	-	-
He.	2	-	2	-
"	1	1	-	-
"	2	-	-	2
"	2		1	1
"	2	-	-	2
"	1	-	1	-
"	4	3	-	1
3 Patienten	25	5	7	13
	Zellen			

Typ I: sessil, unbeweglich Typ II: mit Pseudopodien Typ III: mit Locomotion

Zellzahl %

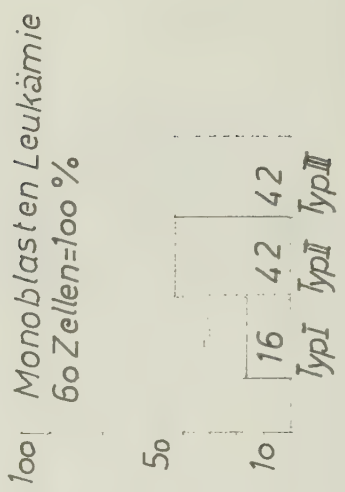
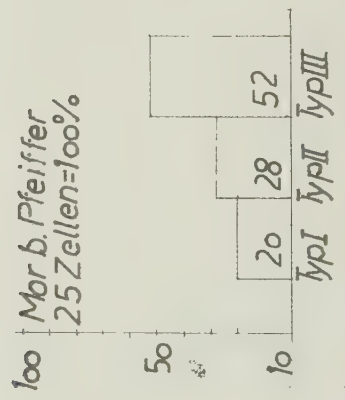
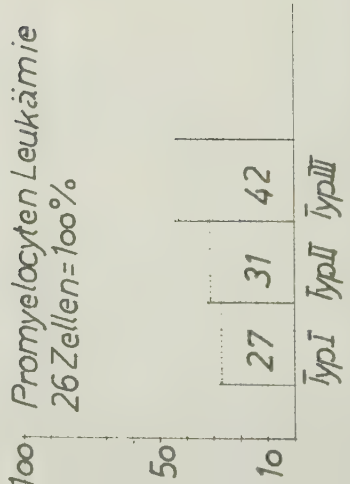
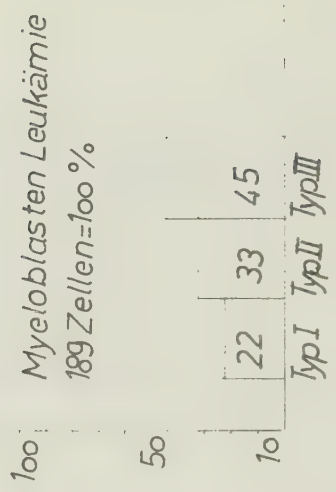
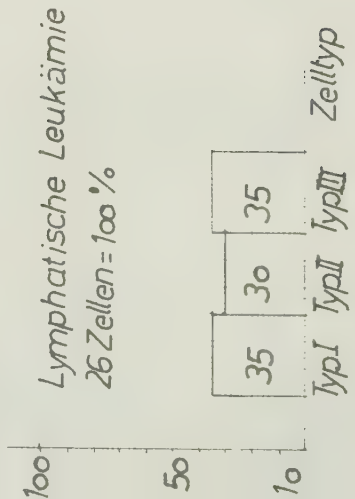


Abb. 2 Prozentuale Verteilung der Bewegungstypen

Vergleicht man die Bewegungstypen bei den einzelnen Leukämiearten miteinander, wobei die Zellzahl in Prozent angegeben wird, so sieht man, daß bei Myeloblasten-Leukämien mit 44 % des Typ III die höchste Anzahl beweglicher Zellen vorkommen, gefolgt von der Promyelocyten-Leukämie und Monoblasten Leukämie mit 42 % beweglicher Zellen. Dabei weisen die Monoblasten Leukämien mit 16 % des Typ I am wenigsten sessile Formen auf. Die Lymphoblasten Leukämien hingegen haben mit 35 % des Typ I den höchsten Prozentsatz an unbeweglichen Zellen. Demgegenüber besitzen die Mononukleosezellen mit 52 % des Typ III eine große Zahl beweglicher Zellen, neben 28 % des Typ II und 20 % des Typ I mit unbeweglichen Zellen.

Tabelle 2

Prozentuale Verteilung der Bewegungstypen bei den verschiedenen Leukämieformen und Mononukleosezellen.

Typ I: sessil, unbeweglich; Typ II: mit Pseudopodien, ohne Locomotion; Typ III: mit Locomotion.

	Zell- zahl n	Typ I %	Typ II %	Typ III %
leukämische Myeloblasten	189	23	33	44
leukämische Promyelocyten	26	27	31	42
Monoblasten	60	16	45	42
leukämische Lymphoblasten	26	35	30	35
Mononukleose- zellen	25	20	28	52

I A Bewegungsformen leukämischer Myeloblasten, kinematographische Dokumentation

Typ I

Morphologische Charakteristik: unterschiedliche Zellgröße, runde oder eingebuchtete, fleckig-streifig strukturierte Kerne, mitteldichter Plasmasaum, im Kern häufig einige phasenpositive Nukleolen, im Cytoplasma wenige bis viele runde Mitochondrien (RIND). Trotz Motilität der Innenstrukturen wie zeitweise Kernverformungen und Mitochondrienströmungen sind keine Cytoplasmaprojektionen an der Zelloberfläche zu entdecken und keine Locomotion (Abb.4a).

Typ II

Konturveränderungen und einige oft spitze Pseudopodien erscheinen an verschiedenen Stellen der Circumferenz und in wechselnder Richtung (Abb. 4b). Durch Vereinigung kleinerer Projektionen entwickelt sich manchmal eine größere Pseudopodie, aber auch sie wird zurückgezogen, ohne daß es zur Locomotion kommt. Man hat den Eindruck, als "übe" die Zelle für eine spätere Bewegung. Ansätze von Kontraktionswellen werden ebenfalls beobachtet. Es kommt zu asymmetrischen Einschnürungen am Zelleib, doch es bleibt bei dem Versuch, eine Bewegung aufzubauen. Einige Zellen des Typ II gehen nach mehreren Stunden in den Typ III mit Locomotion über.

Typ III

Bei den leukämischen Myeloblasten können wir eine gewisse Periodik im Ablauf der Bewegung ähnlich der reifer Zellen feststellen. Aus dem Ruhestadium (Abb. 4c) entwickelt der Myeloblast eine transparente, breite Pseudopodie mit glat-

tem Rand (Abb. 5, 7), den Granulocyten ähnlich, im Gegensatz zu den Monoblasten und Lymphoidzellen, deren Pseudopodien spitz, zersägt oder blumenblattähnlich sind (siehe später). Neben diesen Pseudopodien bilden die leukämischen Myeloblasten undulierende Membranen und Pseudopodien, die den vorderen Zellpol halbmondförmig besetzen und schleierartig vorwärtswedeln (Abb. 7). Unmittelbar hinter der Pseudopodie zeichnet sich deutlich die Kontraktionswelle ab (Abb. 4c, 6), die anfangs asymmetrisch, dann aber symmetrisch über die Zelle läuft, deren Gestalt elongiert, bis sie die Zelle hinten verläßt. Die Kontraktionswelle erreicht den rückwärtigen Anteil der Zelle nach 60 - 120 sec; gleichzeitig entsteht unmittelbar hinter der führenden Pseudopodie eine neue Kontraktionswelle. Hierbei ist der Mitochondrienstrom zu dem Ort der lebhaftesten Aktivität verstärkt (Abb. 7), wie es auch von GROPP beschrieben wird. Schließlich bilden sich an der Frontseite die Pseudopodien bis auf haarfeine Projektionen zurück. Die Zelle nimmt wieder durch Nachziehen des rückwärtigen Anteiles die Ruheform ein, die annähernd rund ist. In diesem Ruhestadium verweilt die Zelle häufig 2 - 4 Minuten, bis sie wieder anfängt sich fortzubewegen. Der bei der Locomotion entwickelte Uropode (Abb. 5) am hinteren Teil der Zelle bildet sich nicht immer restlos zurück, sondern haftet oft als starres Gebilde der Zelle an (Abb. 8c). Der Bewegungsablauf der leukämischen Myeloblasten geht mit windenden, schreibenden Hin- und Herbewegungen vor sich.

Während der für die leukämischen Myeloblasten typischen langsamen Entstehungsart fließen die phasennegativen Pseudopodien unter dem homogen stärker phasenpositiven Zellrand hervor und sind durch eine Membran von dem Cytoplasma mit Innenstrukturen getrennt (Abb. 3a). Es gibt aber auch Zellen, bei denen keine trennende Membran zwischen Zelle und Pseudopodie besteht (Abb. 3b). In diesem Falle scheint die Pseudopodie nicht so transparent, ihr Rand ist phasenpositiv verdickt. Seitliches Einstromen von Mitochondrien sowie vereinzelt Glanzkörner in den Pseudopodien von leukämischen Myeloblasten werden beobachtet.



Abb. 3 a + b

Zeichnung eines wandernden leukämischen Myeloblasten mit Führungspseudopodie

Im Ablauf der Locomotion kommt es manchmal zur Faltenbildung in den Pseudopodien; dabei werden einige Teile phasenpositiv. Es kann sich dabei sowohl um ein Abheben der Pseudopodie von der Unterlage, als auch um eine Verdickung durch nachfließendes Plasma handeln.

Wichtig ist die Tatsache: Kommt es zum Schwimmen der Zellen im Medium, runden sie sich ab und es wird keine Locomotion gesehen. Als Voraussetzung für das Zustandekommen der Locomotion muß die Zelle Kontakt mit festerem Medium bekommen, wie es auch von AMBROSE und De BRUYN gesehen wird.

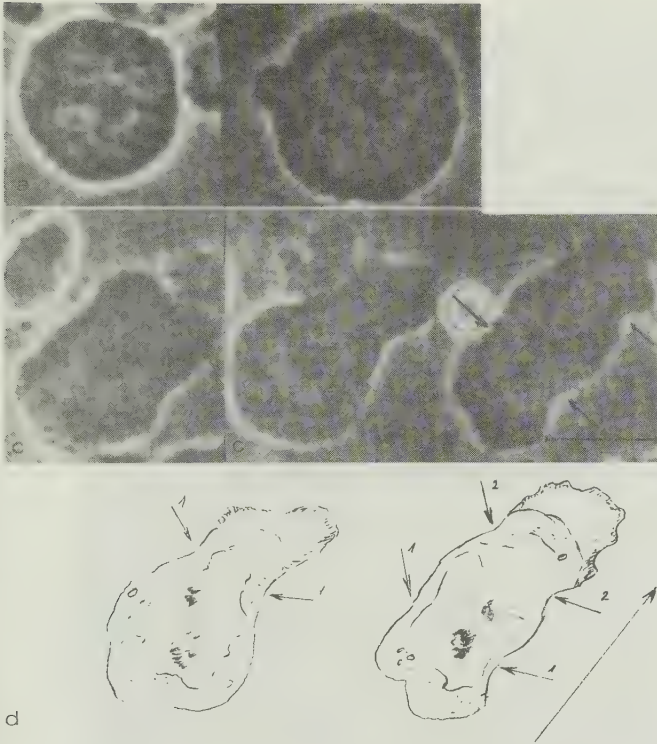


Abb. 4 Leukämische Myeloblasten

a: Bewegungstyp I, in Ruheform, starre Zellkontur

b: Bewegungstyp II, Bildung einer kleinen
Cytoplasmaprojektion

c: Bewegungstyp III als Wanderform mit
Kontraktionswellen

d: Zeichnung des Bewegungstyp III (nicht maßstab-
gerecht). Die Pfeile deuten auf die Kontraktions-
ringe der Zelle hin, der lange Pfeil gibt die
Laufrichtung an. Beobachtungsdauer 120 sec.

Film 161/1672/1082 aus Knochenmark der akuten Leukämien
(Ki., Kön.) Phasenkontrast, Objektiv-
vergrößerung 100 fach, ——— = 10 μ u

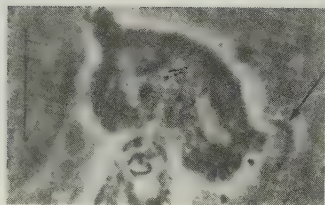


Abb. 5 Leukämischer Myeloblast, Wanderform - Typ III
Langgestreckte Zelle mit gelapptem Kern und
pilzförmiger, transparenter Pseudopodie nach
rechts unten. Der Pseudopodienrand ist glatt be-
grenzt und erscheint phasenpositiv verdickt.
Am entgegengesetzten Ende liegt der Uropode,
der bei der Locomotion hinten im Cytoplasma
entsteht. Wanderungsrichtung nach rechts.

Film 223/2145 aus Knochenmark der akuten Leukämie (La.)
Phasenkontrast, Objektivvergrößerung
100 fach, — = 10 μ m



Abb. 6 Kontraktionswellenablauf bei einem leukämischen Myeloblasten

- a: Der Kern zeichnet sich links oben, weitgehend die Zelle ausfüllend schwach ab. Kontraktionswellenbeginn asymmetrisch, dann symmetrische Einschnürung des Zelleibes (t-d).
- e-1: Wandern der Einschnürung über den Zelleib ($\longleftrightarrow$)
Wanderungsrichtung der Zelle ($\longrightarrow$)
- m: Hat die in a anfangende Einschnürung als Ausdruck einer Kontraktionswelle die Zelle entgegen der Wanderungsrichtung nach 2 min überlaufen, entsteht mit ihrem Verschwinden eine neue Einschnürung gegenüber.
- n-p: Die neue symmetrische Kontraktionswelle und Änderung der Wanderungsrichtung ($\longrightarrow$) im Winkel von 60° .
Die Wanderungsgeschwindigkeit dieser Zelle beträgt $4,3 \mu/\text{min}$.

Film 181/1768 aus Knochenmark der akuten Leukämie (Fl.)
Beobachtungsdauer 3 min. Phasenkontrast, Objektiververgrößerung = 70-fach, $\longrightarrow$ = 10μ

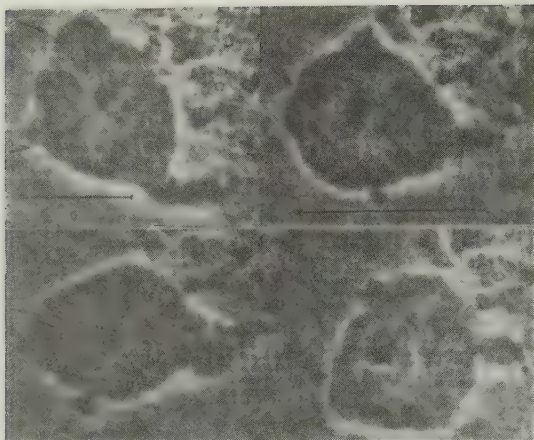
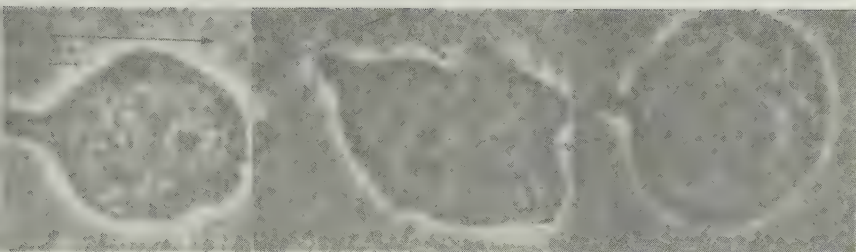


Abb. 7 Bewegungsstudie eines leukämischen Myeloblasten mit halbmondförmigen Pseudopodien ($\rightarrow$), teilweise gelappter Kern, großem Nukleolus und vielen Mitochondrien um das Cytozentrum, Typ III, Wanderungsrichtung nach links, keine Kontraktionswelle zu sehen.

Film 223/2156 aus Knochenmark der akuten Leukämie (La.).
Beobachtungsdauer in vitro 16 min,
Phasenkontrast, Objektivvergrößerung
100 fach, $\text{———} = 10 \mu\text{m}$



ab. 8 Leukämischer Myeloblast, Bewegungsstudie mit Richtungsänderung.

- a: Die Bewegungsform, Typ III, hier in Birnengestalt oder großer Handspiegelform. Großer gelappter Kern mit großen Nukleoli und einigen Glanzkörnern. Der große Pfeil weist Wanderungsrichtung.
- b: Derselbe leukämische Myeloblast mit breitem, phasenpositiven Pseudopodienrand, nach 1 Min. 20 sec. Gut zu erkennen der ebenfalls phasenpositive, scharf begrenzte Zellkern, der sich der neuen Wanderungsrichtung anpaßt (—→). Die kontraktionswelle ist gewandert. Gleichzeitig symmetrische Einschnürung (—→ ←—) und Änderung der Wanderungsrichtung im Winkel von 45° .
- c: Dieselbe Zelle nach 6 Min. in Ruheform, annähernd rund mit starrem Bürzel als Anhängsel (—→).

Film 223, 2158 aus Knochenmark der akuten Leukämie (La.),
 Objektivvergrößerung = 100 fach,
 — = 10μ . Beobachtungsdauer in vitro
 7 Min. 20 sec.

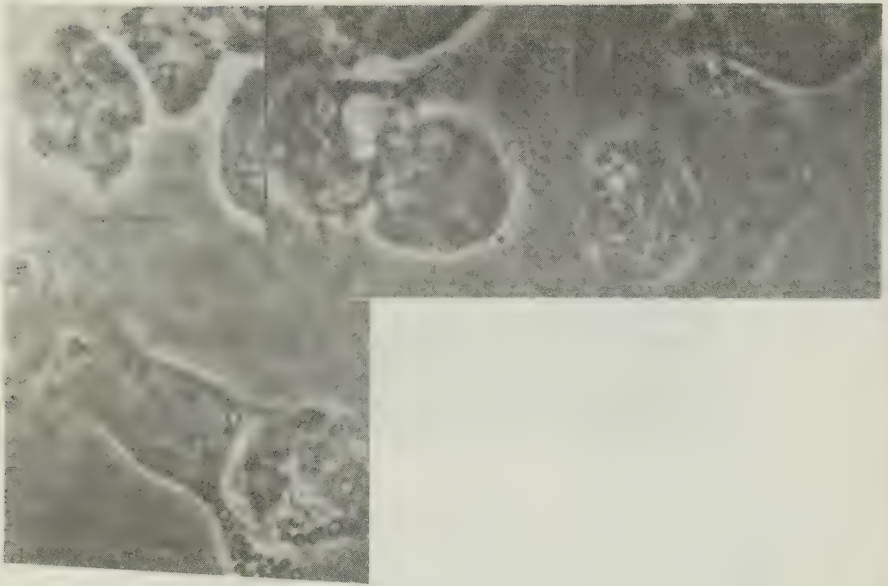


Abb. 9 Leukämischer Myeloblast

- a: zeigt eine noch kleine Zelle mit angedeuteter Kernlappung.
- b + c: nach 48 Stunden hat der leukämische Myeloblast sich zu einer großen Zelle mit stark gelapptförmigen, rosettenförmigen Kern, phasenpositiver Kernmembran und großen Nucleoli umgewandelt. Große Vakuolen und viele Glanzkörner entstanden im Cytoplasma als Ausdruck einer gesteigerten Zelldynamik (siehe Pfeil).
- d: hier wird die Veränderlichkeit der Zellform bei der Locomotion mit langausgezogenen Plasmaausläufern, die zahlreiche Glanzkörner enthalten, sichtbar.

Film 223/2154 aus Knochenmarkkultur der akuten Leukämie (La.), nach 48 Std. in vitro, Objektivvergrößerung 100 fach, — = 10 μ m.

II A Bewegungsformen leukämischer Monoblasten, kinematographische Dokumentation

Typ I

Morphologische Charakteristik: eine große, meist runde Zelle mit glatten Zellkonturen, eingebuchtetem, unregelmäßigem, gelegentlich auch gelapptem Zellkern mit mehreren Kernkörperchen. Das phasenpositiv hellere Cytoplasma gegenüber dem Kern enthält mehrere phasenpositiv dunklere Mitochondrien.

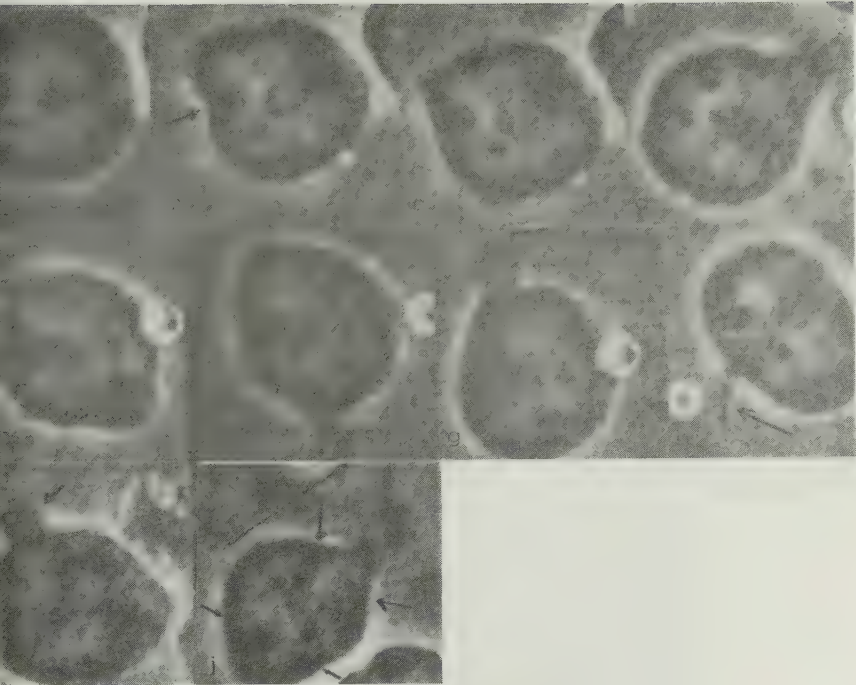
Die Zelle zeigt geringe Motilität (Abb. 10a, 12a).

Typ II

zeigt eine gesteigerte Motilität der Zelloberfläche, des Zellkerns und der Mitochondrien (Abb. 10b, 12b) gegenüber Typ I. Kleine Pseudopodien züngeln unter dem Zellrand hervor, ihr Entstehungsort wechselt dauernd. Sie sind hauchdünn, transparent, wirken wie zerbrechlich, phasennegativ und sind nur durch ihren phasenpositiven Rand erkennbar. Ihre Form ist eher sternförmig (12c,d) häufiger aber mit abgerundeten Ecken und kleeblattähnlich im Gegensatz zu den undulierenden Membranen der Myeloblasten. Der Zellkern ist stärker verformbar als bei anderen Blasten. Er wandert bei Typ II noch nicht zum Ort der stärksten Aktivität, sondern nimmt nur an den Verformungen der Zelle teil. Die Ansätze der Kontraktionswellenbildung verlieren sich schnell, es kommt zu keiner Locomotion.

Typ III

Diese Monoblasten (Abb. 10 j, 11 g, 12 j, k) sind zeitweise elongiert. Häufigere und größere Pseudopodienbildung kennzeichnet diesen Typ. Der Inhalt der Pseudopodie ist hauchdünn, durchscheinend, mehr oder weniger phasennegativ. Im Vergleich zu den leukämischen Myeloblasten findet man die Kontraktionswellen weniger ausgeprägt (Abb. 12 k), so daß es auch weniger zu einer Uropodenbildung am rückwärtigen Pol der Zelle oder zu einer Dreiecksform kommt. Hat die Zelle das Ziel ihrer Wanderung erreicht, nimmt der Zellkern, der bei der Locomotion den vorderen Teil der Zelle besetzt und häufig elongiert Gestalt hat, wieder eine rundere Form an und auch die Zelle kehrt durch Nachziehen des hinteren Pols in eine rundere oder ovale Form zurück. Im Bewegungsablauf gewinnt man den Eindruck, daß der Zellkern nicht nur passiv nachgezogen wird, sondern aktiv am Bewegungsgeschehen teilnimmt. Eine genaue Periodik von Ruhestadium zu Ruhestadium wie bei den leukämischen Myeloblasten konnten wir nur selten feststellen. Durch den häufigen Ortswechsel und Pseudopodienentstehung kommt es zu einem schnelleren Richtungswechsel während der Locomotion als bei den leukämischen Myeloblasten und Lymphoblasten (Abb. 20 c). Dadurch entsteht ein ausgeprägter Zickzackkurs der Fortbewegung.



bb. 10 Leukämischer Monoblast

- : Monoblast, Typ I, in ruhender Form, wenig Motilität.
- +c: Typ II bei derselben Zelle. Der Pfeil weist auf den asymmetrischen Versuch einer Kontraktionswellenbildung. Gesteigerte Motilität. Keine Locomotion nachweisbar.
- i: Der Monoblast ist in Typ III zur Locomotion übergegangen. Häufiger Ortswechsel der Pseudopodienentstehung ($\longrightarrow$). Die Pseudopodien sind durchscheinend wie zerbrechlich. Gut sichtbar ist der stark eingebuchtete Kern mit großen, phasenpositiv dunklen Nukleolen.
- : Jetzt zeigt die Wanderform, Typ III, des leukämischen Monoblasten rechts oben eine große Führungspseudopodie. Kleine Pfeile deuten auf zwei, im Abstand von 120 sec aufeinanderfolgende, über den Zelleib laufende Kontraktionswellen. Der große Pfeil weist Wanderungsrichtung auf.

ilm 161/1910 aus Knochenmarkkultur (Vö.), Beobachtungsdauer in vitro 5 Std., Phasenkontrast, Objektivvergrößerung 70fach, $\text{---} = 10 \mu m$

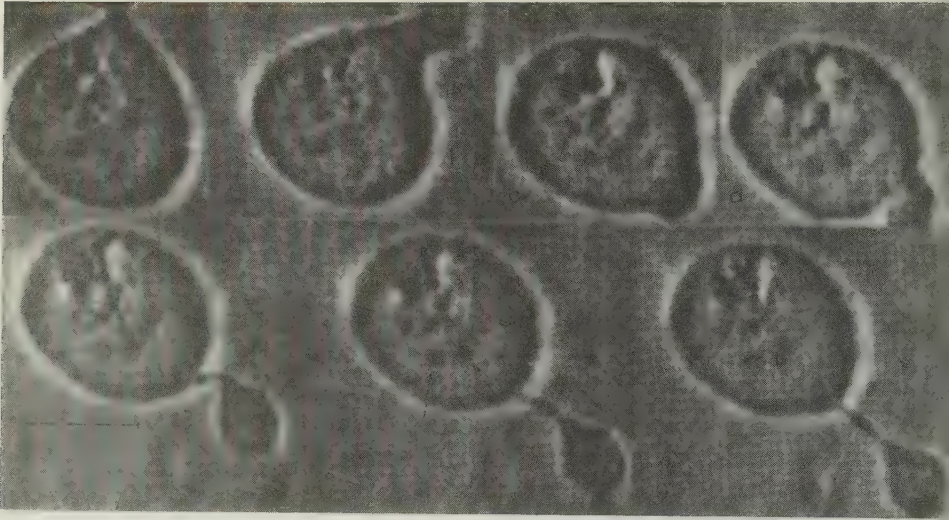


Abb. 11 Leukämischer Monoblast

- a: mit großem, die Zelle weitgehend ausfüllendem Kern, zeigt eine starke Zusammenballung der phasenpositiven Granula am Cytocentrum (—→).
- b-e: Am Gegenpol eruptive Entstehung eines Satelliten, in den durch eine dünne Brücke Cytoplasma mit Granula hin- und herströmt. Dabei Drehung der Zelle um 110° .
- f: Die phasenpositiven Granula am Cytocentrum nehmen zu. Im Kern jetzt drei phasenpositive Kernkörperchen sichtbar (—→).
- g: Nach dieser mehrere Stunden andauernden eruptiven Phase während der die Zelle reichlich Pinocytose zeigte, bildet sie eine Wanderform mit Pseudopodien und Locomotion aus (Typ III).

Film 156/1548 aus Knochenmark (Be.), Beobachtungsdauer
8 Std., Phasenkontrast, Objektivvergrößerung
100fach, —→ = 10 μ m



Abb. 12 Leukämischer Monoblast zeigt Chemotaxis

- a: sessiler Monoblast, Typ I, mit großem fast die gesamte Zelle ausfüllenden Kern. An der Kernkerbe konzentrieren sich phasenpositive Mitochondrien, die eine lebhaft Kinetik zeigen.
- b: Entstehung einer transparenten, phasenpositiven Pseudopodie ($\longrightarrow$), Typ II.
- a,d: Pseudopodienentstehung am unteren Pol der Zelle mit Mitochondrieneinströmen (Typ II).
- e-g: Die Zelle nimmt mit der Pseudopodie, vielleicht durch Chemotaxis, Kontakt mit einem in Zellnähe liegenden Substrat auf.
- h-k: zeigt den Abbau der unteren Pseudopodie und gleichzeitiges Entstehen einer phasennegativen, blasenartigen Pseudopodie am vorderen Zellpol mit Weiterwandern in dieser Richtung nach links ($\longleftarrow$), Typ III.

Film 156/1547 aus Knochenmarkkultur der akuten Leukämie (Be.), Beobachtungsdauer in vitro 3 Std., Phasenkontrast, Objektivvergrößerung 100fach, $\longrightarrow$ = 10 μ m

III A Bewegungsformen der leukämischen Lymphoblasten, kinematographische Dokumentation

Typ I

Morphologische Charakteristik: große, runde Zelle, ovaler oder rundlicher, oft eingebuchteter Zellkern mit blasser, vorwiegend streifenförmig-retikulärer Struktur mit 1 - 2 Kernkörperchen. Der schmale Cytoplasmasaum enthält zahlreiche kleine runde, dunkle, sowie einige grobe Granula (RIND).

Diese sessilen Zellen zeigen ein starres Aussehen (Abb.13a). Während man bei den leukämischen Myeloblasten Typ I (Abb.4a) und Monoblasten (Abb. 12a) schon eine geringe Motilität der Innenstrukturen, wie Kernverformungen und Mitochondrienströmung, beobachten konnte, zeigen die leukämischen Lymphoblasten keinerlei Aktivität.

Bei den leukämischen Lymphoblasten lassen sich die von den anderen Blastenarten bekannten 3 Bewegungstypen differenzieren, wobei der Typ III noch zu unterteilen ist.

Typ II

Hier verändert sich durch gesteigerte Motilität die Zellkontur, doch weniger als bei den leukämischen Myeloblasten (Abb. 4b) und den Monoblasten (Abb. 12b, c). Wenige, breitbasige, kleine Projektionen und dreieckige Pseudopodien werden beobachtet (Abb. 13b).

Typ III a

zeigt große runde und ovale Zellen (Abb. 13c) mit langsamer Pseudopodienentstehung, deren Zungenform glatt begrenzt wird und oft $1/3$ der Zellgröße ausmacht, entgegen

den Pseudopodien bei leukämischen Monoblasten (Abb. 12c, h) und Myeloblasten (Abb. 4c). Doch auch undulierende, halbmondförmige Membranen kommen vor (Abb. 13d). Die Aktivität der leukämischen Lymphoblasten ist klein. Die Zellen erscheinen träge in der Motilität der Innenstrukturen und ihrer gewundenen Bewegungsabläufe.

Typ III b

ist die Bewegungsform der kleineren Lymphoblasten (Abb. 13 e).

Durch schnellen Wechsel der Pseudopodienentstehung kommt es zur häufigen Änderung der Wanderungsrichtung. Im Vergleich zu Typ III a ist der phasenpositive Pseudopodienrand des Typ III b gezähnt, der Inhalt transparent. Die Kontraktionswelle läuft asymmetrisch über den Zelleib und verstärkt den häufigen Wechsel der Wanderungsrichtung. Haben die Zellen ihre größte Beweglichkeit erreicht, sieht man sie in einer "handspiegelähnlichen" Form oder mit langausgezogenem Schweif. Sie sind damit nicht immer von Lymphocyten zu unterscheiden. Bei den Zellbewegungen dieses Typus sahen wir Rotationen und konnten sie im Bild festhalten (Abb. 14).

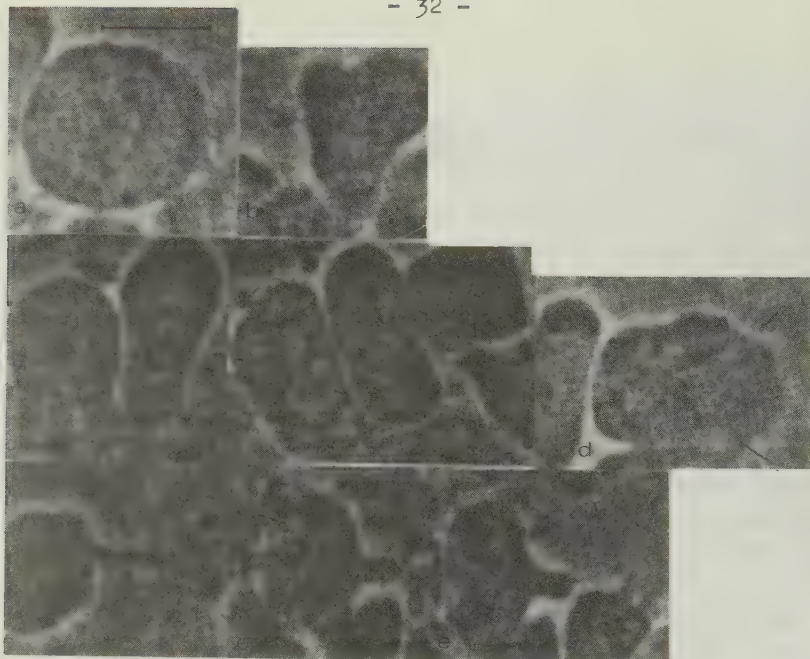


Abb. 13 Leukämische Lymphoblasten

- a: Typ I, große Zelle, der Zellkern läßt durch seine Größe nur einen schmalen Cytoplasmasaum frei. Keine Motilität der Innenstrukturen und der äußeren Zellkontur.
- b: Typ II, die Zelle zeigt Konturveränderungen; kleine Projektionen entstehen, doch keine Locomotion.
- c: Typ IIIa, breitbasige Pseudopodien in Zungenform kennzeichnen diesen Typ. Die Pseudopodienränder sind phasenpositiv verdickt, im Cytocentrum werden einzelne Glanzkörner sichtbar. Nach einigen Minuten frustraner Pulsationen auf der Stelle zeigen diese Zellen Locomotion in gewundenen Bewegungsabläufen.
- d: Typ IIIa, stellt eine Wanderform leukämischer Lymphoblasten dar mit halbmondförmiger, undulierender Membran, die man sonst überwiegend bei den leukämischen Myeloblasten antrifft.
- e: Typ IIIb, zeigt im ersten Bild die geschweifte Form, in den beiden letzten Bildern sieht man eine 'handspiegelähnliche Form. Im Zellkern mehrere phasenpositive Nukleoli sichtbar. Diese Formen zeichnen sich durch schnelle Bewegungsabläufe aus.

Film 175/1721 aus Lymphknoten der akuten Leukämie (Da.),
Phasenkontrast, Objektivvergrößerung
100fach, ——— = 10 μ m.

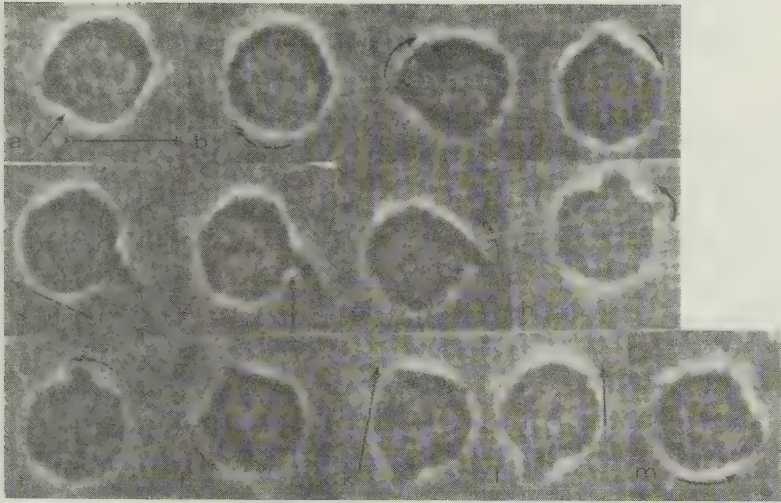


Abb. 14

Rotationsbewegung eines kleinen Lymphoblasten (Typ III b)

- a: einseitige Kontraktionswellenentstehung (↗)
- b,c,d: Rotation im Uhrzeigersinn (Orientierung am Glanzkorn) nach 8 min 30 sec (↻).
- e: Schweifbildung durch symmetrische Kontraktionswelleneinschnürung. In Pfeilrichtung Wanderung nach 6 min.
- f: Verstärkung der unteren Kontraktionswelle (gerader Pfeil) und
- g-j: Rotation gegen den Uhrzeigersinn nach 11 min 40 sec.
- k,l: Wanderung in Pfeilrichtung bei symmetrischen Kontraktionswellenablauf in 14 min.
- m: danach Stop und erneute Rotation gegen den Uhrzeigersinn nach 7 min, siehe Glanzkorn.

Film 161/1584 aus Knochenmark (Jä.), Beobachtungsdauer der Rotationsbewegung in vitro 46 min 40 sec, Phasenkontrast, Objektivvergrößerung 100fach ——— = 10 μ m

IV A Bewegungsformen der leukämischen Promyelocyten,
kinematographische Dokumentation

Typ I:

Morphologische Charakteristik: Man unterscheidet den Promyelocyt I, der den Myeloblasten ähnelt, aber schon Granula und einen breiteren Cytoplasmasaum besitzt. Der Zellkern ist nierenförmig oder oval und besitzt 1 bis 3 Nukleoli (Abb. 15 a) und den Promyelocyt II mit dem Kern-Plasmaverhältnis der Myeloblasten, massenhaft Granula im Cytoplasma, die nur das Cytocentrum freilassen. Auffällig ist in der Laufbildanalyse eine starke Granulakinetik, die von der Peripherie kontinuierlich zum Cytocentrum läuft, das durch Aussparung der Granulation gut zu erkennen ist. Der Zellkern ist nierenförmig und erscheint im Phasenkontrast heller gegenüber der phasenpositiv dunkleren Granula (Abb. 15 b).

Typ II:

den wir nur bei den Promyelocyten I finden, zeigt lebhaft Konturveränderungen und Ansätze von Pseudopodienentstehung mit asymmetrischer Kontraktionswellenbildung (18a,b), die aber bald wieder abgebaut werden, ohne daß es zur Locomotion kommt. Wir beobachteten Zellen des Promyelocyten I vom Bewegungstyp II, die erst nach mehreren Stunden in den Typ III mit Locomotion übergingen. Dies kam sonst nur bei einer Myeloblastenleukämie (Ge.) vor.

Typ III: Der Promyelocyt I nimmt wie der Promonocyt (Abb. 16c-g) bei der Locomotion längliche oder birnenförmige Gestalt an. Aus mehreren klei-

nen, oft spitzen Pseudopodien kommt es durch Konfluenz zu einer glatt begrenzten größeren Führungspseudopodie. Die Kontraktionswellen laufen symmetrisch über den Zelleib, im Gegensatz zu den Myeloblasten entstehen sie häufiger und schneller. Sie wandern mit 60 - 80 sec über die Zelle, im Vergleich dazu 60 - 120 sec bei den Myeloblasten. Während der Locomotion liegt der Zellkern mit der konvexen Seite zur Pseudopodie und Wanderungsrichtung. Der Zellkern nimmt immer wieder die typische längliche, leicht gekrümmte Form an, während bei den leukämischen Myeloblasten der Zellkern oft bizarre Formen beibehält. Bevor die Zelle in ihrem Bewegungsablauf das Ruhestadium erreicht, kehrt die längliche oder birnenförmige Gestalt in die runde Form zurück. Es bleibt jedoch häufig ein Rest des "Bürzels" bis in die runde Form erhalten, wie wir es bei den Myeloblasten gesehen haben (Abb. 8c).

Die Pseudopodien der Promyelocyten I des Typ III sind im Vergleich zu denen leukämischer Myeloblasten breiter und glattrandiger. Durch ihre gleichmäßige Entstehungsart nimmt die Wanderung einen graderen Verlauf als der wurmförmige, den wir von den leukämischen Myeloblasten her kennen. Gleichzeitig besteht eine stärkere Strömung der Mitochondrien und Granula in der Zelle.

Die Promyelocyten unterscheiden sich also kinetisch von den Myeloblasten durch eine gleichmäßigere Entstehungsart der Pseudopodien, ein zeitlich schnelleres Auftreten von symmetrisch über den Zelleib verlaufenden Kontraktionswellen, eine stärkere Strukturierung des Zellkernes, stärkere Motilität der Innenstrukturen und durch eine deutlichere Periodik im Ablauf des Bewegungsvorganges, wie sie von den Granulocyten beschrieben wird.

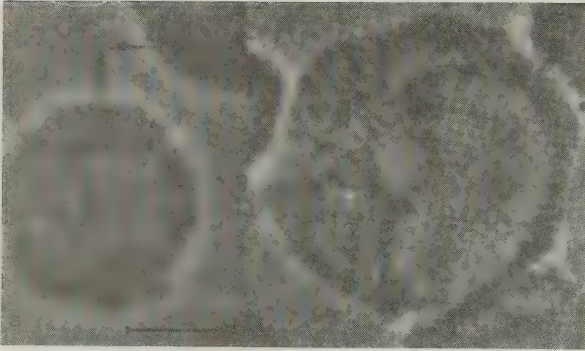


Abb. 15

Leukämische Promyelocyten I + II -

- a: Promyelocyt I des Bewegungstyp II mit großer, glattrandiger Pseudopodie, die nur durch ihren phasenpositiven Rand sichtbar ist (←). Im Zellkern mehrere phasenpositiv dunklere Nukleoli erkennbar.
- b: Promyelocyt II des Bewegungstyp I mit großem, gut begrenztem, nierenförmigem Zellkern. Im Cytoplasma massenhaft grobe Granula, die nur das Cytocentrum freilassen.

Film 45/464 aus Knochenmarkkultur (Ke.) Phasenkontrast, Objektivergrößerung 100fach, ————— = 10 μm

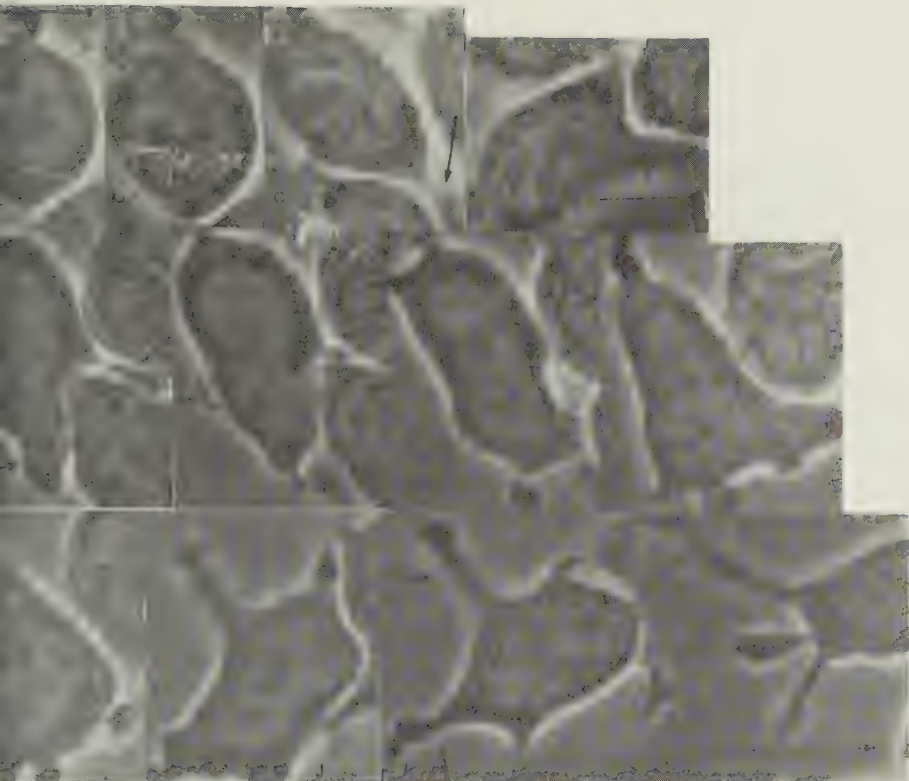


Abb. 16 Leukämischer Promonocyt, wahrscheinlich wegen ubiquitären Cytoplasmaausläufern gebuchtetem Kern und feinen Granula, Typ III

a,b: Die sonst fast runde Zelle entwickelt einen konischen Cytoplasmavorsprung (—→). Am entgegengesetzten Pol gestielte undulierende Membran.

c,d: Die Zelle nunmehr Typ III trifft im Ablauf der Locomotion auf ein Hindernis, in Gestalt einer anderen Zelle. Ein schon ausgestreckter Cytoplasamarm wird zurückgezogen (Pfeil rechts unten), die Zelle weicht aus und ändert ihre Wanderungsrichtung (großer Pfeil).

e,f: Weitere Rückbildung des Cytoplasmaarmes und Neubildung eines länglichen Ausläufers mit phasennegativer, nur durch den phasenpositiv dunkleren Rand sichtbaren, Pseudopodie an der Gegenseite (—→).

g-k: Nach Umwanderung des Hindernisses streckt sich die Zelle und zeitweise bildet sie bizarre Formen aus. Gut sichtbar der längliche, nierenförmige Zellkern mit scharf abgegrenzter Kernmembran. Die Zelle gerät in ein Stadium gesteigerter Aktivität, mit Bildung langer Cytoplasmaausläufer (Pfeil in j,k), jedoch ohne Locomotion.

l: Nach 3 Minuten erneute Änderung der Wanderungsrichtung und Beginn einer neuen Locomotionsphase (großer Pfeil).

Film 45/464 aus Knochenmarkkultur (Ke.), Beobachtungszeit in vitro 2 Std.40 min, Phasenkontrast, Objektivvergrößerung 100fach, — = 10 μ m.

I B Vakuolenentstehung und zwischenzellige Beziehungen bei leukämischen Myeloblasten

Bei den besonders zur Aktivität neigenden Myeloblasten von zwei Leukämien (La., Ra.), die in Kultur über eine Woche beobachtet werden konnten und die sich durch Zellgröße sowie auffallend stark gelappte Kerne mit mehreren Nukleoli auszeichneten, beobachteten wir neben der Locomotion die Aufnahme von Stoffen und Flüssigkeit in Form von Phagocytose und Pinocytose, eine andere aktive Zelleistung. Schon nach 8 Stunden kommt es zur Bildung von Vakuolen (Abb. 18 a). Der Vakuolenentstehung geht eine über längere Zeit andauernde Pinocytose-Phase voraus. Häufig verschwinden die kleinen Bläschen, wenn sie auf das Cytozentrum zuwandern. Auch größere Vakuolen werden beobachtet, die jedoch schon nach wenigen Minuten plötzlich verschwunden sind. Die Entstehung einer größeren Vakuole durch Zusammenfließen kleinerer Vakuolen kam nicht zur Darstellung.

Auffällig ist die Bildung von bizarren Zellformen nach 48 Stunden von vorwiegend gelapptkernigen Zellen (Abb. 9 d).

Da sich unter unseren Kulturbedingungen im Ablauf der Locomotion die Zellen nach Berührung ausweichen und allein bewegen, im Sinne der von ABERCHROMBIE und AMBROSE beschriebenen 'contactinhibition', fallen einige Zellen durch ihr Bestreben auf sich aneinanderzulagern (Abb. 17). Dies entspricht auch der "Klebrigkeit" nach v. PHILIPSBORN und der von FLECK beschriebenen Leukergie. Die von uns beobachteten Zellen einer Myeloblasten-Leukämie zeigen mehrere Stunden Leukergie, trennen sich dann wieder, um nach einigen Stunden erneut in den "Leukergie-Zustand" zurückzukehren. Insgesamt wurden die Blasten 31 Stunden beobachtet. Sie zeigen hierbei Formveränderungen der Zellmembran und lebhaftere Motilität der Innenstrukturen wie Zellkernverformung und Mitochondrienströmungen. Sie verlieren auch nach mehreren Stun-

den des Beisammenseins nicht die Fähigkeit zu der für die leukämischen Myeloblasten wurmartigen Fortbewegung, ihre Motilität ist also voll erhalten.

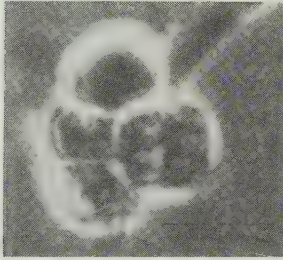


Abb. 17

Leukergie von drei leukämischen Myeloblasten

Film 126/1883 aus Blutkultur der akuten Leukämie (Ra.),
Phasenkontrast, ——— = 10μ , Objektiv-
vergrößerung 100fach, Beobachtung nach
31 Std. in vitro.

I C Fibroblastoide Umwandlung aus leukämischen Myeloblasten

Bei einer Myeloblasten Leukämie bildete sich aus einem Myeloblasten (Abb. 18 a) ein Pseudosegmentkerniger, der sich schon nach 22 Stunden fibroblastoid umwandelt (Abb. 18 b), wie es bei älteren Kulturen häufiger vorkommt. Er weist dieselbe Beweglichkeit wie neutrophile Segmentkernige auf, zeigt jedoch im Ablauf der Bewegung die für leukämische Myeloblasten typischen wurmförmigen Hin- und Herbewegungen.



Abb. 18 a Fibroblastoide Umwandlung eines leukämischen Myeloblasten

a: Pinocytose und Bewegungsformen mit züngelnden Pseudopodien nach 8 Std.



Abb. 18 b + c Fibroblastoide Umwandlung eines leukämischen Myeloblasten

- b: Streckung der 2segmentierten Zelle mit schmalen Fortsätzen und Ausbildung von Glanzkörnern nach 22 Std.
- c: Dieselbe Zelle ist fibroblastoid langgestreckt und angefüllt mit Glanzkörnern, die nur in der Mitte den Kern noch freilassen, nach 31 Std.

Film 196/1871 aus Knochenmark der akuten Leukämie (La.),
Phasenkontrast, Objektivvergrößerung
100fach, — = 10 μ m

C Wanderungsgeschwindigkeit leukämischer Blasten
und Lymphoidzellen

Eine weitere Differenzierungsmöglichkeit leukämischer Blasten besteht in der Bestimmung der mittleren Wanderungsgeschwindigkeit mit Hilfe eines Filmbetrachters in der Teilbildanalyse. Es wird die Wanderungsgeschwindigkeit aus der Bildzahl pro Zeiteinheit und maßstabgerechter Umrechnung der Wegstrecke bestimmt.

Tab. 3

Wanderungsgeschwindigkeit leukämischer Lymphoblasten (μ /min)

		Mittelwert:
Jä.	7,2 6,6 3,6	5,5
Wo.	1,2	1,2
Da.	4,2 4,8	4,5
Gü.	4,8	4,8

Die mittlere Wanderungsgeschwindigkeit von 7 leukämischen Lymphoblasten beträgt $4,0 \mu/\text{min}$
=====

Tab. 3

Wanderungsgeschwindigkeiten leukämischer Myeloblasten (μ /min)

		Mittelwert:			Mittelwert:
Ra.	4,5 7,3 6,3 5,6 1,8	5,9	Kl.	1,8 3,6 4,8 3,0 1,2	2,8
De.	3,4 3,7	3,5	La.	6,6 1,2	3,9
Lü.	5,4 6,2 3,0 3,0	4,4	Ki.	3,6 7,8 5,4	6,6
Bra.	9,0 2,4	5,3			
Ge.	6,0	6,0			
Ku.	4,8	4,8			

Die mittlere Wanderungsgeschwindigkeit von 25 leukämischen Myeloblasten beträgt $4,8 \mu/\text{min}$
=====

Wanderungsgeschwindigkeit leukämischer Promyelocyten (μ /min)

Mittelwert:

Ke.	3,0	
	8,4	5,3
	4,2	
Vö.	9,0	
	9,0	9,0

Die mittlere Wanderungsgeschwindigkeit von 5 Zellen einer Promyelocytenleukämie beträgt $6,4 \mu$ /min
=====

Wanderungsgeschwindigkeiten der Monoblastenleukämie (μ /min)

Mittelwert:

Be.	3,6	
	8,4	
	5,4	
	5,6	5,2
	3,0	
	4,2	
	5,4	
	5,4	
Schä.	5,4	5,4
Pre.	6,0	5,7
	5,4	
Schu.	5,3	
	5,3	
	1,2	3,9
	4,8	
	3,0	
Ba.	3,0	3,0

Die mittlere Wanderungsgeschwindigkeit 17 leukämischer Monoblasten beträgt $4,6 \mu$ /min
=====

Tab. 3

Wanderungsgeschwindigkeit der Lymphoidzellen (μ /min)

bei Morbus Pfeiffer

Mittelwert:

Brö.	18	
	17,5	17,7
	18	
He.	17,8	
	18,4	17,8
	17,6	
	18	

Die mittlere Wanderungsgeschwindigkeit von 7 Lymphoidzellen beträgt $17,8 \mu$ /min

μ/min

mittlere Wanderungsgeschwindigkeit (μ/min) leukämischer
Blasten, Lymphoidzellen und Erythroblasten im Vergleich
mit reifen Blutzellen.

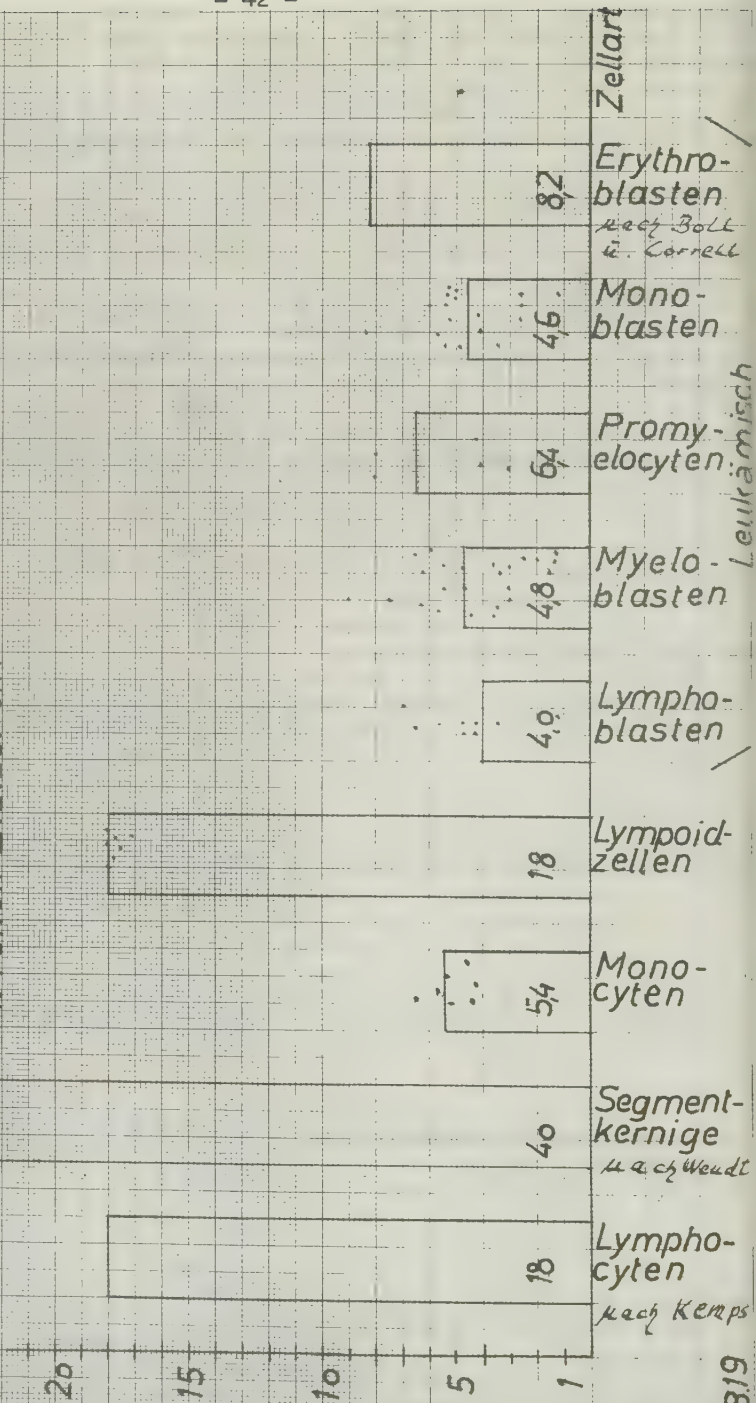


ABB 19



Abb. 20 a + b

Wanderungsstrecke von zwei leukämischen Myeloblasten

Jeder Punkt entspricht einer Aufnahme im Abstand von 20 sec, wobei der vordere Zellpol als Meßpunkt dient. Die 10,8 cm lange Wanderungsstrecke wurde in 10 min (oder im Durchschnitt 1,08 cm in 1 min) zurückgelegt.

Nach maßstabgerechter Umrechnung (Objektmikrometer 1,9 cm = 10 μ) beträgt die Wanderungsgeschwindigkeit 5,4 μ /min.

=====

Die 12,7 cm lange Wanderungsstrecke wurde in 11 min (oder im Durchschnitt 1,15 cm in 1 min) zurückgelegt. Nach maßstabgerechter Umrechnung (Objektmikrometer 1,9 cm = 10 μ) beträgt die Wanderungsgeschwindigkeit 6,0 μ /min.

=====

Film 161 (Ki)

Film 161 (Ki)



Abb. 20 c

Wanderungsstrecke eines leukämischen Monoblasten

Jeder Punkt entspricht einer Aufnahme im Abstand von 20 sec. Die 14,9 cm lange Wanderungsstrecke wurde in 12 min (oder im Durchschnitt 1,24 cm in 1 min) zurückgelegt. Nach maßstabgerechter Umrechnung (Objektmikrometer 2,4 cm = 10 μ m) beträgt die Wanderungsgeschwindigkeit

4,8 μ /min.
=====

Beachte die häufige Richtungsänderung!



Abb. 20 d / e

Wanderungsstrecke eines leukämischen Lymphoblasten
und eines Lymphocyten

Jeder Punkt entspricht einer Aufnahme im Abstand von 20 sec. Die 13,4 cm lange Wanderungsstrecke wurde in 15 min (oder im Durchschnitt 0,89 cm in 1 min) zurückgelegt. Nach maßstabgerechter Umrechnung (Objektmikrometer 2,4 cm = 10 μ m) beträgt die Wanderungsgeschwindigkeit 3,6 μ /min.
=====

Die 13 cm lange Wanderungsstrecke wurde in 3,3 min (oder im Durchschnitt 3,93 cm in 1 min) zurückgelegt. Nach maßstabgerechter Umrechnung (Objektmikrometer 2,4 cm = 10 μ m) beträgt die Wanderungsgeschwindigkeit 18,0 μ /min.
=====

Film 175 (Da.)

Film 175 (Da.)

D Bewegungsverhalten von Lymphoidzellen bei Morbus Pfeiffer
mit kinematographischer Dokumentation im Vergleich mit
dem von Monocyten und Lymphocyten

Da die Beziehung der Lymphoidzelle zu Monocyten und Lymphocyten weiterhin, vor allem wegen ihrer morphologischen Ähnlichkeit zu beiden Systemen, umstritten ist, wurden Zellen des peripheren Blutes von Patienten, die sich im akuten Stadium der Erkrankung befanden, kinetisch untersucht. Es wurden 25 Zellen und 3 Zellgruppen in einem Zeitraum von 2 - 59 Stunden unter unseren Kulturbedingungen beobachtet.

Morphologische Charakteristik:

Die Lymphoidzelle besitzt einen großen Zelleib mit viel Cytoplasma. Nach Kernform unterscheiden wir mit RIND, Zellen: mit großen, lockeren, runden Kernen und Zellen mit eingebuchteten, auch nierenförmigen Kernen, die bei Wanderformen bizarre Gestalt annehmen können (Abb. 22 ee, gg). Der Kern enthält bis zu 6 bandartige Nukleoli, die unregelmäßiger geformt sind, als die der leukämischen Blasten, und durch schlierenartige Brücken in Verbindung stehen (Abb. 21 c). Der Kern selbst ist durch eine gut sichtbare Kernmembran zum Cytoplasma abgegrenzt. Neben reichlich Granula in unterschiedlicher Größe kommen auch vereinzelt Vakuolen zur Darstellung. Die Pseudopodien sind hauchdünn, wie zerbrechlich. Teilweise umgeben sie die Zelle wie ein gefräster Saum, dann wieder findet man blasenartige Führungspseudopodien mit phasenpositiv dichterem Inhalt.

Die Monocyten sind große Zellen mit viel Cytoplasma. Sie haben einen scharf abgegrenzten Zellkern, der häufig eingebuchtet ist und sich durch eine große Plastizität auszeichnet. Im Kern findet man nukleolenartige Verdichtungen,

die jedoch nicht scharf abzugrenzen sind. Die Zellkontur erscheint wie ausgefranst, da die Pseudopodien zart, fili-granartig und oft nur durch den phasenpositiven Rand erkennbar sind.

Die Lymphocyten sind kleine Zellen von häufig runder Gestalt, doch auch polymorphe Formen mit verschiedenartigen, unregelmäßigen Cytoplasmafortsätzen kommen neben der Handspiegelform vor, der Zellkern ist rundlich bis leicht eingebuchtet, scharf abgegrenzt gegenüber dem Cytoplasma. Das Cytoplasma enthält feine phasenpositive Granula. Die Pseudopodien sind glatt begrenzt, ihr Inhalt erscheint phasenpositiv verdichtet und homogen.

Kinetik:

In der Laufbildanalyse zeigt die Lymphoidzelle zwei unterschiedliche Bewegungsabläufe:

- a) zielgerichtete Locomotion bei Kontakt mit festerem Medium
- b) kreisender Bewegungsablauf nach Verlassen des festen Mediums (Fibrin)

a) Eine Lymphoidzelle konnten wir 59 Stunden kinemato-graphisch dokumentieren und in der Teilbildanalyse zeichnerisch auswerten, wobei nicht die übliche Aufsicht, sondern aus-nahmsweise eine seitliche Ansicht zur Beobachtung kam, weil die Zelle auf einem Fibrinstrang entlanglief.

Hierbei zeigt sie den Bewegungstyp mit geradem, zielgerich-teten Wanderungsweg. Nach 12 min Locomotion in einer Rich-

tung verweilt die Zelle in Ruhe, um dann, nach Rückbildung der Führungspseudopodie, an der Uropode eine neue Pseudopodie zu entwickeln, mit der sie in entgegengesetzter Richtung zurückläuft (Abb. 22 l - s), ähnlich wie es De BRUYN für leukämische Blasten beschreibt.

Interessant ist die Entstehung der Pseudopodien. Wir sehen bei gerader Wanderungsform neben einer großen, kontinuierlich vorwärtstrebenden blasenartigen Führungspseudopodie kleinere spitze Projektionen (Abb. 21 g), die häufig die gesamte Zelle wie ein gefräster Saum umgeben. Daneben gibt es kleinere Stützpseudopodien als Füßchen, die ständig Kontakt mit dem Fibrinstrang halten (Abb. 21 g - k), ähnlich den von AMBROSE beschriebenen Microvilli. Nach längerem Bestehen einer großen blasenartigen Pseudopodie strömt Granula, wie durch kleine Düsen, von der Zelle in die Pseudopodie (Abb. 21 f, k). Ähnliches sahen wir weder bei den Monocyten noch bei den leukämischen Blasten. Zeitweise wandert die Zelle auf einer mit Granula gefüllten Pseudopodie wie eine Schnecke (Abb. 21 f).

b) bei den kreisenden Bewegungsabläufen, die die Lymphoide Zelle nach Verlassen des Fibrinstranges zeigt, nimmt sie eine, auch von RIND beschriebene, mehr dreieckige Form an, wobei der vordere Zellpol von größeren, stark gezähnten, oft spitzauslaufenden Pseudopodiensäumen besetzt ist (Abb. 22 j, ii). Die symmetrisch verlaufende Kontraktionswelle engt den rückwärtigen Anteil der Zelle ein und verleiht ihr Dreiecksform, oft aber auch langgezogene Keulenform (Abb. 22 hh). Die Kontraktionswellen sind im Vergleich zu denen der Monocyten und Lymphocyten viel deutlicher ausgeprägt. Ein gleichzeitiges Auftreten von drei über die Zelle verlaufende Kontraktionswellen konnten wir beobachten und im Bild festhalten (Abb. 22 hh).

Die Aktivität der Lymphoidzellen ist verglichen mit der leukämischer Blasten und Monocyten groß. Sie erreichen trotz ihrer Zellgröße eine mittlere Wanderungsgeschwindigkeit, gemessen an 7 Zellen, von $18\mu/\text{min}$, die somit bei der normaler Lymphocyten (SCHREK, SENDA, KEMPS) und weit über der Bewegungsgeschwindigkeit der Monocyten und der leukämischer Blasten liegt.

Die Kinetik der Monocyten zeigt uns in der Laufbildanalyse eine exakte Periodik im Ablauf der Locomotion, über kurze Strecken einen geraden Wanderungsweg, um dann entsprechend dem schnellen Wechsel ihrer Pseudopodienentstehung einen Zickzackkurs aufzunehmen. Die Pseudopodien selbst sind hauchdünn, transparent, oft zersägt. Sie fließen unter dem Zellrand hervor und verschwinden ebenso schnell. Einstromen von Granula in die Pseudopodie, wie wir es bei den Lymphoidzellen sehen, zeigen sie nicht. Die mittlere Wanderungsgeschwindigkeit der Monocyten, gemessen an 7 Zellen, liegt mit $5,4\mu/\text{min}$ bei der leukämischer Blasten.

Die Lymphocyten zeigen in ihrem Bewegungsablauf eine häufigere Neigung zur Richtungsänderung als die Lymphoidzellen. Obwohl beide Zellarten die annähernd gleiche Wanderungsgeschwindigkeit haben, erscheint die Locomotion der Lymphocyten in der Laufbildanalyse hektischer.

Auffällige Unterschiede sehen wir in der Beschaffenheit der Pseudopodien und der Motilität des Zellkernes während der Locomotion. Die Entstehung der Pseudopodien bei den Lymphocyten ist sparsamer als bei den Lymphoidzellen, ihr Inhalt erscheint im Phasenkontrast positiv verdickt, während wir die Pseudopodien der Lymphoidzellen als zarte, zerbrechliche, phasennegative Gebilde erkennen. Während bei den leukämischen Blasten der Zellkern im Ablauf der Bewegung seine Form nur wenig ändert und sich bei den Monocyten der Wande-

rungsform anpaßt, es bei den Lymphoidzellen zu lebhaften Verformungen der Kerne kommt, deren spitze Ausläufer sogar als bizarre Gebilde bis in die Cytoplasmaausläufer reichen, zeigt der Zellkern der Lymphocyten eine gewisse Formkonstanz bei der Zellbewegung. Die häufigste Gestalt des wandernden Lymphocyten begegnet uns in der Handspiegelform. Bei ihr verlagert sich der Zellkern in den vorgeschobenen Cytoplasmaanteil und ein kleiner Cytoplasma-Bürzel mit phasenpositiver Substanz wird hinterhergezogen. Die Granula liegen, nach RIND, hinter dem Zellkern. Diese Anordnung der Granula konnte von uns nicht bestätigt werden, wir sahen auch in dem vorwärtstrebenden Cytoplasmaanteil Granula einströmen.

zur Verdeutlichung der kinematographischen Dokumentation
Abb. 22 wurde der Vorgang in mehreren Einzelbildern
zeichnerisch dargestellt. (Abb. 21)

a, b:

Die nahezu runde Lymphoidzelle trifft nach kreisenden Bewegungsabläufen auf das strangartig verdichtete Fibrin und nimmt Kontakt durch Tastpseudopodien auf.

c:

Einströmen von Granula in die durch Zusammenfluß der kleineren Projektionen entstandenen großen Pseudopodie. Der phasenpositiv hellere Kern gegenüber dem Cytoplasma enthält 4 und mehr phasenpositiv dunkle Nukleolen, die durch schlierenartige Brücken in Verbindung stehen, der Kern selbst nimmt lebhaft an den Verformungen der Zelle teil. Drehung der Zelle nach links.

d, e:

Auswachsen einer zweiten blasigen, transparenten Führungspseudopodie. Gleichzeitig Entstehen einer dünnen, mit

Granula gefüllten, Stützpsuedopodie am hinteren Pol.
Die Zelle steht nunmehr auf der mit Granula gefüllten
1. Pseudopodie wie eine Schnecke.

g - k:

Weitere Drehung mit Locomotion mit Größerwerden der Zelle
folgen. Während der Locomotion hält die Lymphoidzelle
ständig Kontakt mit dem Fibrinfaden mit kleinen, zier-
lichen Tastpsuedopodien. Meist ist die Führungpsuedopodie
blasig und abgerundet, zeitweise jedoch mit Spitzen ver-
sehen und eingekerbt, wie wir es von den leukämischen
Monoblasten her kennen. Während des Wanderungsverlaufes
kommt es wiederholt zum Granulaeinstrom in die Pseudopodien,
seitlich durch die Zellmembran, wie durch kleine "Schleusen".

l - o:

In der dritten Bildreihe sieht man aus einer Pseudopodie
am rückwärtigen Pol einen neuen Fuß durch Granulazufuß
entstehen, unter gleichzeitigem Versuch der Zelle, sich vom
Strang abzuheben.

Entstehen einer großen neuen blasigen Führungpsuedopodie
auf dem Fuß und Locomotion nach links. Danach Entwicklung
von zungenförmigen Pseudopodien unter Lösung der Zelle vom
Strang und später Ausführungen von kreisenden Bewegungen.

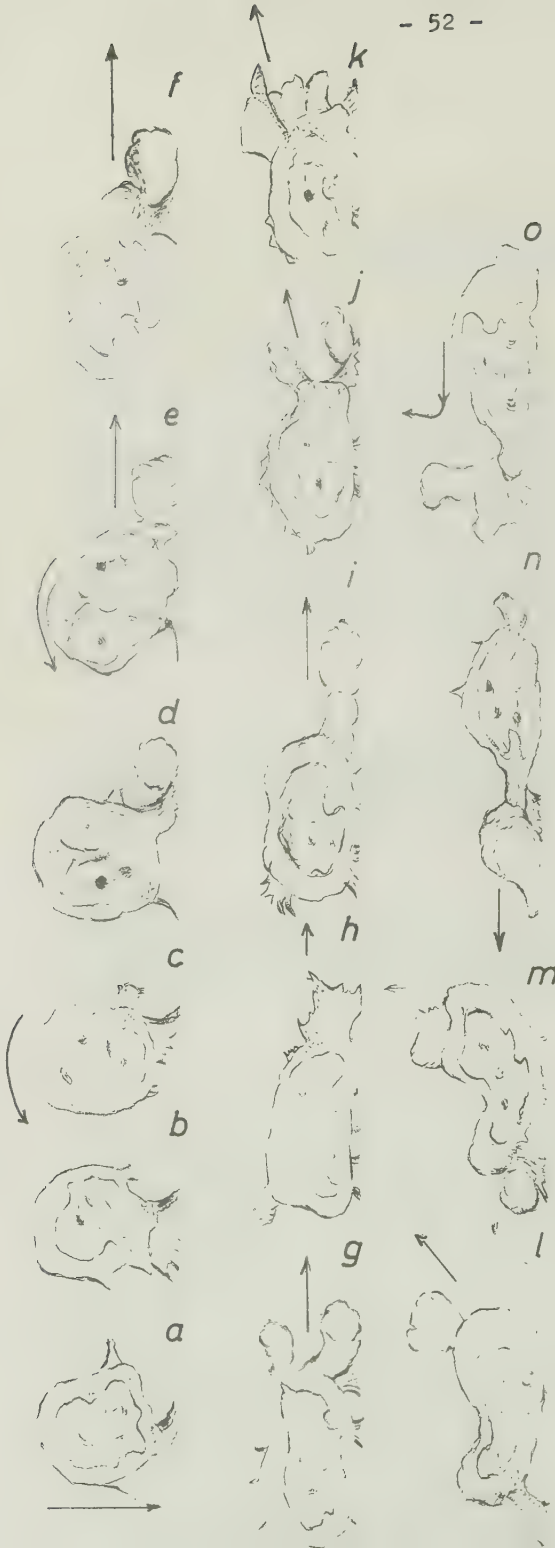


Abb. 21

Bewegungsstudie einer Lymphoidzelle in der Teilbildanalyse.
Bildabstand 20 bis 40 sec. Pfeile kennzeichnen die Drehung
der Zelle und die Wanderungsrichtung.

Film 195/2055/2064

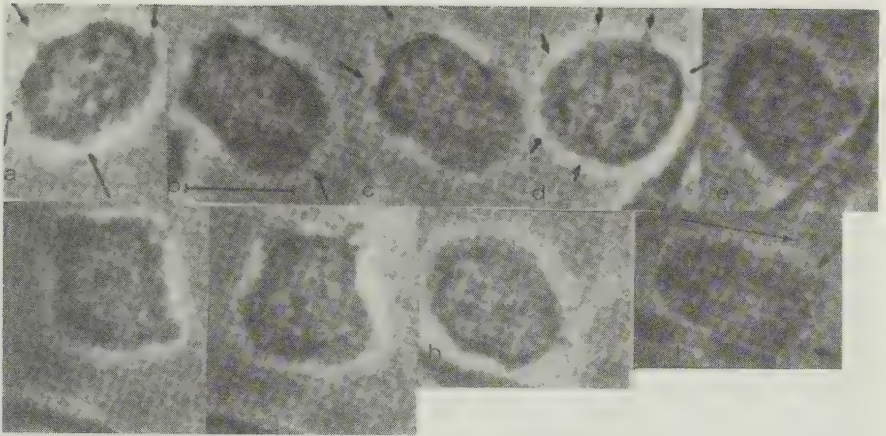


Abb. 22

Lymphoidzelle Typ III zeigt kreisende und gerade, zielgerichtete Bewegungsabläufe

- a-d: Die cytoplasmareiche Zelle mit großem Kern, gut sichtbarer Kernmembran an der Kernbucht, mit mehreren Nukleoli, führt kreisende Bewegungen aus. Während der Locomotion bleibt ein gezählter Pseudopodiensaum, der die gesamte Zelle umgibt, erhalten (→).
- e: Kontaktaufnahme mit festem Fibrinstrang, unten im Bild sichtbar. Der Zellkern nimmt an den Verformungen der Zelle teil.
- f-g: Die Zelle verläßt wieder den Fibrinstrang. Da keine Führungspseudopodie besteht, kommt es zu Rotationen und kreisenden Bewegungsabläufen.
- h: Rückkehr der Zelle zum Fibrinstrang und Ausbildung einer Wanderform.
- i: Der Zellkern liegt jetzt an der Frontseite, dicht hinter dem breiten, deutlich größeren, teilweise phasennegativen Pseudopodiensaum (←). Eine Streifenzeichnung in den Pseudopodien, die dem Einströmen von Granula entspricht, ist jetzt deutlich zu erkennen. Bei der Wanderung kommt es zur phasenpositiven Verdichtung im Zellkern am vorderen Pol.

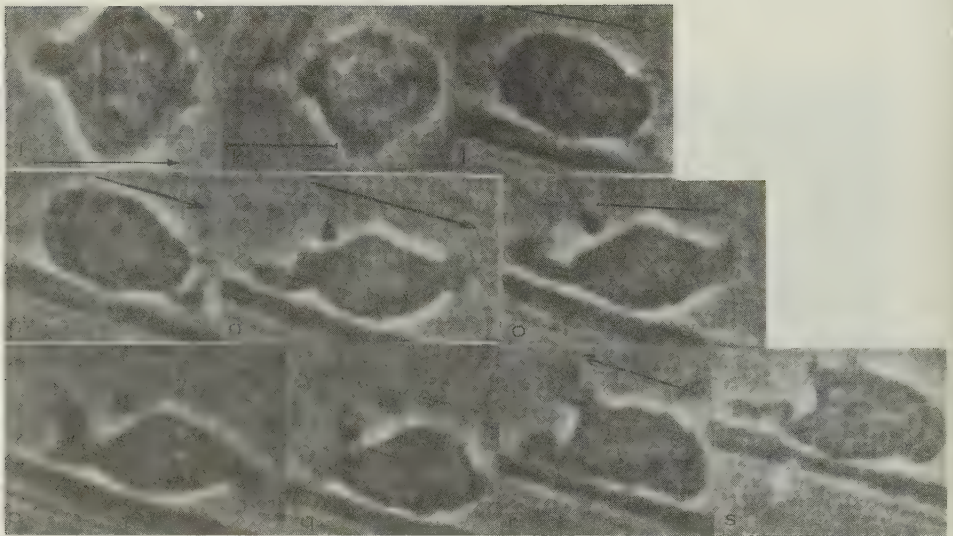


Abb. 22 Dieselbe Lymphoidzelle

- j,k: Es hat sich eine Dreiecksform mit Bürzel und Führungspseudopodie vorübergehend ausgebildet. Der Kern mit phasenpositiv dunklerer Kernmembran liegt an der Frontseite der Zelle, die kreisende Bewegungen ausführt.
- l,m,n: Dieselbe Zelle in seitlicher Ansicht bewegt sich in gerader Richtung auf der Schiene des Fibrinstranges mit einer großen, blasenartigen, teilweise phasennegativen Pseudopodie an der Frontseite. An der 'Bauchseite' entstehen kleine Stützpsuedopodien.
- o: Versuch der Zelle, sich abzuheben und Rückbildung der großen Pseudopodie rechts im Bild. Mit Bürzel noch stützender Kontakt zur Schiene.
- p: Neubildung einer Pseudopodie am Gegenpol aus dem Bürzel, mit seitlichem Einströmen von Granula (↓).
- q,r,s: Locomotion in entgegengesetzter Richtung mit zwei großen Pseudopodien, die wie Arme vorausgreifen. Am rückwärtigen Pol die Restpseudopodie sichtbar. Der Zellkern füllt jetzt weitgehend den Zelleib aus.

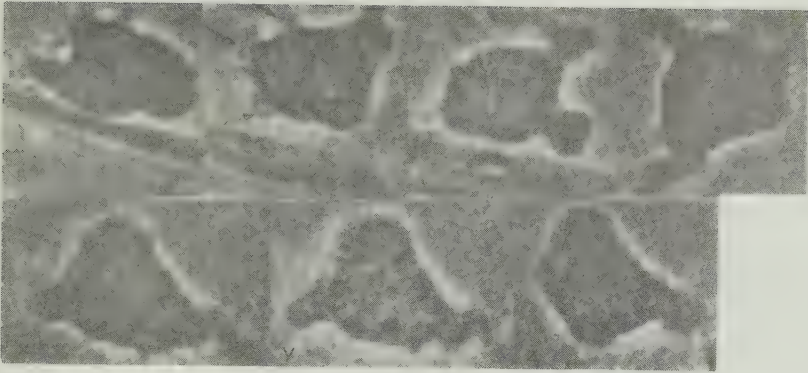


Abb. 22

- t-w: Die Lymphoidzelle löst sich von der 'Schiene', um wiederum Pseudopodien an vielen Stellen zu bilden ($\Rightarrow$) und sich in kreisender Richtung fortzubewegen.
- x,y,z: Es besteht jetzt wieder die Dreiecksform mit breitbasigem Pseudopodiensaum, links im Bild. Durch die kreisenden Bewegungsabläufe entsteht aber keine Bürzelbildung wie bei der Handspiegelform des Lymphocyten.

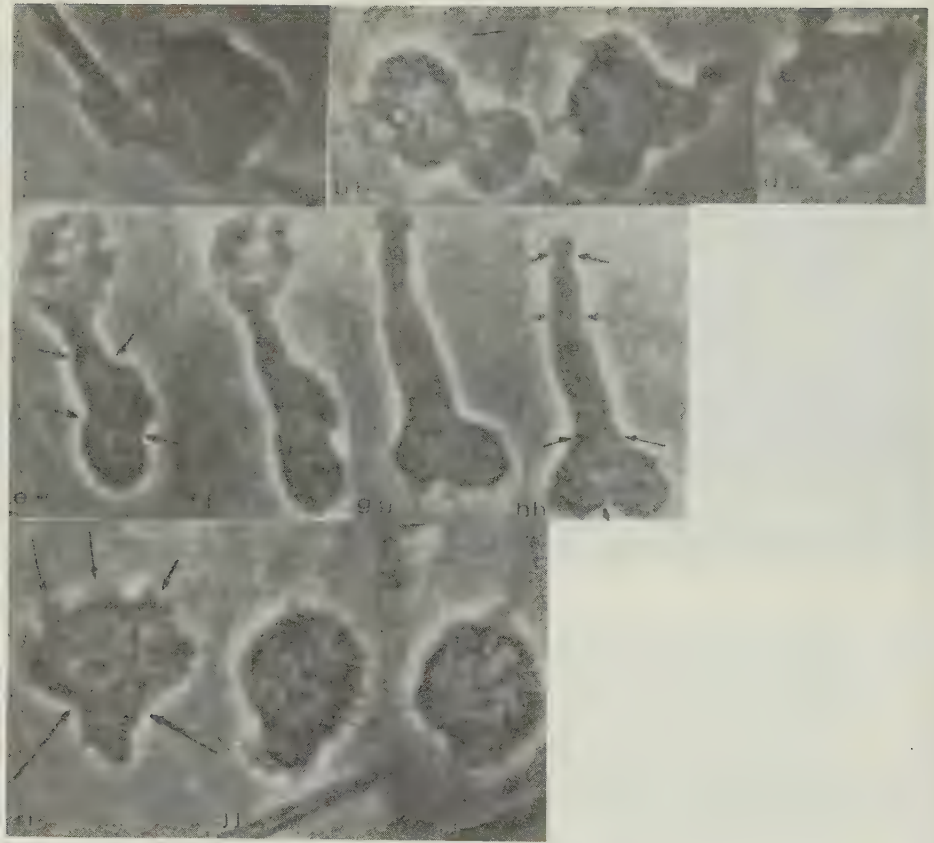


Abb. 22

- aa-dd: Dieselbe Lymphoidzelle erreicht das Ruhestadium nach der Locomotion auf dem Fibrinstrang. Danach wieder kreisende Bewegungsabläufe mit Pseudopodienbildung rund um die Zelle.
- ee-hh: Die Zelle steigert ihre Aktivität und hat sich vorwärtsstrebend ganz langgestreckt. Deutlich die gehäuft auftretenden Kontraktionswellen ($\rightarrow \leftarrow$). Bildung von bizarren Zellformen, deren feinen Cytoplasmaausläufern sich der Kern anpaßt. Gut sichtbar die phasenpositiv dunklere Kernmembran und mehrere Nukleoli.
- ii-kk: Abrundung der Zelle mit Ausbildung der Dreiecksform. An der Frontseite besteht jetzt ein breiter Pseudopodiensaum ($\searrow \swarrow$). Bild kk zeigt die Rückkehr zur Schiene in einer Bewegungsform, die wir von den leukämischen Blasten her kennen.

Film 195/2055/2064 aus Blutkultur (Brö.), Gesamtbeobachtungsdauer 53 Std. 15 min. Phasenkontrast, Objektmikrometer 100fach, $\text{---} = 10 \mu\text{m}$

Diskussion und Ergebnisse

In den dargestellten Beispielen der Kinetik von leukämischen Blasten und Lymphoidzellen, die an über 300 Zellen aus dem Knochenmark und Blut bei akuten Leukämien und Morbus Pfeiffer während eines Zeitraumes von 1 Stunde bis 1 Woche im Phasenkontrast beobachtet und kinematographisch dokumentiert wurden, konnten wir mit RIND 3 Bewegungstypen differenzieren.

Zur Dokumentation der Bewegungsabläufe der Zellen benutzten wir die kinematographische Lauf- und Teilbildanalyse. Es ist zweckmäßig, der Teilbildanalyse die Laufbildanalyse voranzustellen, um einen Gesamteindruck von der Dynamik cytologischer Bewegungsabläufe zu erhalten. Durch die Beschleunigung und Zeitraffung werden Vorgänge erfaßt, die man bei der direkten Beobachtung im Mikroskop wegen ihrer Trägheit kaum und im Standbildfoto noch weniger erkennt (RICHTER).

Neben der quantitativen Erfassung des Laufes einer Zelle ist die Registrierung von Einzelvorgängen und Bewegungsstadien mit Hilfe der Teilbildanalyse und ihrer zeichnerischen Auswertung wichtig zur Herausarbeitung kinetischer Kriterien.

1. Die morphologischen Veränderungen des Zellkerns, der Kernkörperchen, der Kernmembran, der Zellmembran am Zellkörper, die unterschiedliche Art der Pseudopodienentstehung, des Mitochondrienstromes und die Kontraktionswellenbildung konnten bei der Teilbildanalyse festgehalten werden.
2. Die Wanderungsgeschwindigkeit wurde mit Hilfe eines Filmbetrachters aus der entsprechenden Bildzahl pro Zeiteinheit und maßstabgerechte Umrechnung der Wegstrecke aus den Teilbildern bestimmt.

3. Gleichfalls stellten sich bei den Teilbildern die unterschiedliche Wanderungsart aus den morphologischen Veränderungen der leukämischen Blasten und Lymphoidzellen dar.

Die in der vorliegenden Arbeit differenzierten 3 Bewegungstypen leukämischer Blasten und Mononukleosezellen ähneln den Bewegungsabläufen reifer Segmentkerniger (BOLL, RIND, SENDA, TAMURA) und stimmen mit deren Formbildung und Kinetik weitgehend überein,

wobei der Typ I die sessile Zelle, der Typ II eine Zelle mit Motilität aber ohne Locomotion und der Typ III die Locomotion ausführende Zelle darstellt, mit lebhafter Veränderung der Zellkontur, Bildung von Pseudopodien mit glatter Kontur (Abb. 5), als undulierende Membranen (Abb. 13 d) oder als zersägte, blumenblattähnliche Cytoplasmafortsätze mit transparentem Charakter (Abb. 10 e).

Der von SENDA als 4. Gruppe bei den leukämischen Monoblasten beschriebene Zelltyp, mit plumpem Zelleib und besonders großer Pseudopodienbildung, konnte von uns nicht beobachtet werden. wir hingegen fanden bei den leukämischen Lymphoblasten eine kleinere Zelle, die mit einem Schweif versehen ist, damit der Handspiegelform der Lymphocyten gleicht und Rotationsbewegungen ausführt (Abb. 13e, 14). Es läßt sich jedoch nicht mit Bestimmtheit sagen, ob es sich hierbei um Lympho- oder Microblasten handelt.

Vergleicht man die einzelnen Leukämien miteinander, so sieht man, daß die Monoblasten-Leukämien mit 16 % des Typ I am wenigsten sessile Formen aufweisen. Die leukämischen Lymphoblasten zeigen mit 35 % des Typ I einen hohen Prozentsatz an unbeweglichen Zellen. Die höchste Anzahl beweglicher

Zellen haben die Myeloblasten-Leukämien mit 44 % des Typ III, gefolgt von der Promyelocyten-Leukämie mit 42 % und den Monoblasten-Leukämien, die ebenfalls 42 % beweglicher Zellen aufweisen (Tab. 2).

Neben der unterschiedlichen prozentualen Verteilung beweglicher und unbeweglicher Zellen der verschiedenen Blastenarten kam es zu typischen morphologischen Veränderungen an der Zelle.

So zeigen die leukämischen Myeloblasten bei der Locomotion an der Frontseite undulierende Membranen, ausgeprägte symmetrische Kontraktionswellenentstehung, eine starke Kinetik des Zellkernes und der Mitochondrien, sowie die Ausbildung von Vakuolen.

Die Zellen der Promyelocyten-Leukämie (Promy II) zeichnen sich durch eine noch deutlichere und stärkere Granulakinetik als die Mitochondrienkinetik der leukämischen Myeloblasten aus. Der Zellkern der Promyelocyten I liegt bei der Locomotion fast immer mit der konvexen Seite zur Bewegungsrichtung.

Die leukämischen Monoblasten hingegen fallen durch die Transparenz und den häufigen Wechsel des Entstehungsortes ihrer Pseudopodien und durch die lebhaft Verformung des Zellkernes auf.

Demgegenüber stehen die leukämischen Lymphoblasten, die neben ihrer geringen Wanderungsaktivität auch wenig Motilität und Verformbarkeit des Zellkernes zeigen. Ihr typisches Merkmal sind die glattrandigen, phasenpositiv breiten Pseudopodien, die oft die Form einer Zunge haben.

Während LEWIS seine größere Aktivität für Lymphoblasten aus dem Lymphknoten als aus dem Knochenmark nachwies, konnten wir, allerdings an kleiner Zahl, keine Differenzen im Bewegungsverhalten beobachten.

Bei der Bestimmung der mittleren Wanderungsgeschwindigkeit leukämischer Blasten mit Hilfe eines Filmbetrachters in der Teilbildanalyse zeigen die leukämischen Promyelocyten mit $6,4 \mu\text{m}/\text{min}$ die höchste Aktivität, gefolgt von den Myeloblasten Leukämien mit $4,8 \mu\text{m}/\text{min}$, den Monoblasten Leukämien mit $4,6 \mu\text{m}/\text{min}$ und den Lymphoblasten Leukämien mit $4,0 \mu\text{m}/\text{min}$. Die Werte (Tab. 3) liegen höher als die von SENDA und TAMURA, die $2 \mu\text{m}/\text{min}$ für leukämische Myeloblasten sowie $3 \mu\text{m}/\text{min}$ für leukämische Promyelocyten angaben. Hin- gegen die von uns gefundene Wanderungsgeschwindigkeit für leukämische Lymphoblasten entspricht annähernd dem Wert $3,06 \mu\text{m}/\text{min}$ von LEWIS und De BRUYN.

Vergleicht man jedoch die Wanderungsgeschwindigkeit leukämischer Blasten mit der normaler Zellen, so bewegen sich die Segmentkernigen nach WENDT, ALBRECHT, von PHILIPSBORN mit $20 - 40 \mu\text{m}/\text{min}$, die Lymphocyten nach SCHREK, KEMPS, De BRUYN, mit $16 - 18 \mu\text{m}/\text{min}$ und die Lymphoidzellen mit $18 \mu\text{m}/\text{min}$ nach eigenen Messungen, weit schneller als alle leukämischen Blasten.

Trotz ihrer langsamen Wanderungsgeschwindigkeit zeigen die leukämischen Myeloblasten einen ähnlichen Ablauf des Bewegungsvorganges, wie ihn BOLL und RIND für ausgereifte Segmentkernige beschreiben. Fast die Hälfte der beobachteten Zellen bei akuten Myeloblasten Leukämien bewegte sich gerichtet fort.

Die von SENDA in seitlicher Aufsicht beobachteten und zeichnerisch ausgewerteten Bewegungsabläufe ausgereifter segmentkerniger mit dadurch sichtbarer Pseudopodienbildung an der Unterfläche und die von AMBROSE dargestellten Kontraktionswellenbildungen wurden hier an Leukämie- und Lymphoidzellen bestätigt. Besonders gut kommt das in der Abb. 21, 22 einer Lymphoidzelle zum Ausdruck.

Die von KASS, SORKIN und KELLER beschriebene Chemotaxis von unreifen und reifen Blutzellen wurde an einer Monoblasten Leukämie (Abb. 12) beobachtet und versucht im Foto festzuhalten. Hierbei kam es jedoch nicht zur Ingestion des festen Partikels.

Die Leukämiezellen zeigten entgegen den Untersuchungen an normalen Vorstufen (MARSHALL, LICHTMAN, WEED) neben der Deformierbarkeit und Pseudopodienbildung auch Pinocytose. Es entstanden Ingestionsvakuolen, die jedoch oft schon nach wenigen Minuten der Wanderung von der Peripherie zum Cytocentrum plötzlich verschwanden. Hierbei konnte eine Egestion der aufgenommenen Flüssigkeit nicht beobachtet werden. Auch die Frage der Wanderung der Vakuolen zum Cytocentrum bleibt unbeantwortet. Vielleicht hängt sie mit den von HUHNS, WOHLFART-BOTTERMANN aufgezeigten Zug fibrillärer Strukturen des Cytoplasmas zusammen, oder es bestehen sogar Beziehungen zu den von STOCKEM diskutierten Pendelströmungen. Unsere Beobachtungen an leukämischen Promyelocyten (Abb. 15 b) lassen ein System in der kontinuierlichen Strömung von der Peripherie zum Cytocentrum vermuten.

Der von FLECK beschriebene Vorgang der Leukergie und die von BERMANN beobachtete Peripolesis konnte von uns an einer besonders zur Aktivität neigenden Myeloblasten-Leukämie (Ra.) beobachtet und kinematographisch dokumentiert werden (Abb. 17). Die Tatsache, daß Leukämiezellen besonders zur Leukergie neigen, kann mit der von PROJAN und MARSHALL aufgezeigten Meinung über die bei Leukämiezellen höhere elektrische Oberflächenladung gegenüber normaler Zellen, in Verbindung stehen. Bei der Leukergie spielt nach unserer Meinung die 'Kontaktinhibition' nach PROJAN eine nicht unerhebliche Rolle. Dabei scheint die zeitweise Herabsetzung der "Kräuselaktivität" der Zellmembran (PROJAN, AMBROSE) zu einer Verminderung der Adhäsion zwischen

Zelle und Substrat zu führen, so daß ein Punkt erreicht wird, an dem die Zelle auf eine andere hinüberwandert, Peripolesis und Emperipolesis zeigt. Da die von uns beobachteten Zellen oft noch nach Stunden der Leukergie die Locomotion wieder aufnahmen, handelt es sich bei diesem Vorgang wohl um eine zeitlich begrenzte Verschiebung der Oberflächenpotentiale, also um ein reversibles Geschehen.

In diesem Zusammenhang ist das Auftreten von 'Rhythmischen Pulsationen' interessant, von De BRUYN beschrieben und von uns gehäuft bei Lymphoblasten-Leukämien zur Darstellung gebracht. Ein Ausstrecken und Zusammenziehen der Zelle auf einer Fläche, die nicht länger ist als der Zellkörper. Ein aktiver Vorgang, der ähnlich der Leukergie mit der von ARNOLD beschriebenen Überwindung der Oberflächenadhäsion zusammenhängen kann.

Ebenso zeigten die durch Aktivität gekennzeichneten Leukämiezellen neben Pinocytose, Leukergie, Peripolesis und Locomotion schon nach 22 Stunden fibroblastoide Umwandlung (Abb. 18) und einige Stunden später Bildung von Glanzkörnern. Damit unterscheiden sie sich neben der Kinetik nicht von reifen Segmentkernigen. Neben der fibroblastoiden Umwandlung kamen somit Pseudopelgerzellen und Pseudoeosinophile zur Beobachtung.

Bei allen leukämischen Blastenarten sahen wir eine gewisse Übereinstimmung im Ablauf der Locomotion, wenn auch Unterschiede in der Motilität der Innenstrukturen, der Pseudopodienbildung, des Wanderungsweges und der Wanderungsgeschwindigkeit bestanden.

Die Locomotion baut sich auf:

vom Ruhestadium der Zelle - über Aktivitätszunahme mit Pseudopodienbildung - zum Lauf - Abbau der Pseudopodien - zum Ruhestadium, wobei das Ruhestadium 4 - 15 min dauern kann.

Bei der zeichnerischen Auswertung der Teilbildanalyse konnten Unterschiede im Wanderungsverlauf der verschiedenen leukämischen Blasten aufgezeigt werden, wie es der Zickzacklauf der leukämischen Monoblasten (Abb. 20 c), die wurmartige Hin- und Herbewegung der leukämischen Myeloblasten (Abb. 20 a) und die ruhigere, gewundene Bewegung der leukämischen Lymphoblasten (Abb. 20 d) demonstrieren, wobei der Locomotionsweg ziellos sein kann und häufig Kreuzungen aufweist (Abb. 20 c), wie schon LEWIS erwähnte.

Die von De BRUYN geschilderte Wanderungsumkehr in entgegengesetzter Richtung kam gehäuft bei Monoblasten-Leukämien und bei Mononukleose-Zellen zur Darstellung (Abb. 21 m, n, 22 q).

Der unterschiedliche Ablauf der Locomotion der leukämischen Blasten läßt somit eine Differenzierung der Arten zu.

Zweckmäßig schien es uns dabei jedoch - und darauf weist auch De BRUYN hin-, Zellen zu beobachten, die nicht in einem Plasmaklumpen stecken, denn andererseits zeigen neben den leukämischen Myeloblasten auch andere Leukämiearten die Neigung zur wurmartigen Fortbewegung im dichten Plasma, bedingt durch die Netzstruktur des Fibrins. Es ist deshalb notwendig, nur Zellen zu differenzieren, die sich frei bewegen.

Zur Gewährleistung des Locomotionsablaufes ist die von PROJAN genannte Kontaktführung wichtig. Kommt es zum 'Schwimmen' der Zellen, das heißt zur Abrundung im flüssi-

sigen Medium, kann man bei den passiv bewegten Zellen weder ein Pseudopodienareal, noch Kontraktionswellen feststellen. Im Einklang mit SENDA und De BRUYN sehen wir deshalb die Notwendigkeit der soliden Unterstützung durch das Fibrinnetz für die Locomotion der Zellen.

Die von LEWIS und WINTROBE geschilderte Beobachtung, daß Lymphocyten und Lymphoblasten im Ruhestadium schmale Pseudopodien rings um die Zirkumferenz bilden und Motilität zeigen, die allerdings nicht über die Breite der Zelle hinausgeht, möchten wir nicht teilen. Wir schließen uns eher der Meinung von De BRUYN an und ordnen diese Zellen dem sessilen Typ II zu, einer Zelle, die zwar Motilität zeigt, doch keine Locomotion.

Dem Bewegungsverhalten leukämischer Blasten stehen die Zellen des Pfeifferschen Drüsenfiebers gegenüber, die cytoplasmareicher als die Lymphocyten sind und damit, ebenso wie durch lebhafte Kernverformung, Mitochondrienströmung und Pseudopodienbildung, morphologisch mehr den Monocyten ähneln. Die von POPE beschriebene Ähnlichkeit mit leukämischen Blasten wurde im Phasenkontrast bestätigt. Die Lymphoidzelle ist durch eine Vielzahl ihrer Nukleoli, häufig bis zu 6 Stück, gekennzeichnet. Die phasenpositiv dunklen Kernkörperchen sind durch schlierenartige Brücken miteinander verbunden und erscheinen glatt begrenzt gegenüber der oft aufgelockerten Struktur der leukämischen Kernkörperchen.

Das von RIND geschilderte regelmäßige Vorhandensein mehrerer kleiner Vakuolen nahe der Kerneinbuchtung wurde in unseren Präparaten nicht gesehen.

Trotz ihrer Zellgröße erreichen die Mononukleosezellen mit 18 μ /min die hohe Wanderungsgeschwindigkeit normaler Lymphocyten, somit können wir RIND's Meinung von einer geringen Motilität nicht teilen. 52 % der von uns unter-

suchten Zellen gehörten dem Bewegungstyp III mit Locomotion an, 28 % zeigten geringe Motilität im Typ II und nur 20 % hatte keine nachweisliche Motilität.

Es konnten zwei Arten des Bewegungsablaufes differenziert werden:

- a) zielgerichtete Locomotion bei Kontakt mit festerem Medium.
Hierbei waren es Zellen, deren Zellkern sich durch eine große Plastizität auszeichnete.
- b) kreisende Bewegung nach Verlassen der soliden Unterlage (Fibrin).

Der kreisende Bewegungstyp scheint mit dem Zelltyp der Dreiecksform mit plumpen Cytoplasmafortsätzen von RIND identisch zu sein (Abb. 22 j, 22 ii).

Von den leukämischen Blasten und Monocyten unterscheiden sich die Mononukleosezellen durch ihre hohe Wanderungsgeschwindigkeit, von den normalen Lymphocyten durch ihre Zellgröße, die Transparenz der Pseudopodien und die gleichzeitig gehäuft auftretenden Kontraktionswellen.

Am aufschlußreichsten ist die 52-stündige Beobachtung einer Mononukleosezelle mit seitlicher kinematographischer Dokumentation (Abb. 21, 22 l - s), bei der eine große Ähnlichkeit mit den schon bei Leukämiezellen gesehenen amöboiden Bewegungen sichtbar wurde. In der Teilbildanalyse und zeichnerischen Auswertung bestätigte sich der von AMBROSE bezeichnete 'undulating contact' (Abb. 21 g, 22 i).

Es wäre zu diskutieren, ob ähnlich den von STOCKEM gemachten Beobachtungen an Einzellern, auch bei Blutzellen Regionen vorhanden sind, gefaltete Areale, die einmal nur locker Kontakt zum Bewegungssubstrat besitzen und glatte Areale, die fest an der Unterlage haften.

Wir fanden eine größere Haftbarkeit im Uroid und den mit Cytogranula gefüllten und in den Zelleib transformierten Pseudopodien (Abb. 21 e, 22 n, o, 22 aa) und eine lockere Verbindung in glatten Bezirken, wie sie die vorausgreifenden Pseudopodien darstellen.

Dieser Bewegungstyp einer Lymphoidzelle läßt die Aktivität der gesamten Blutzelle bei der Locomotion sichtbar werden. Nicht nur die vorausgreifende Pseudopodie ist der aktive Teil der Zelle, vielmehr gehen viele Impulse bei der Kontakt- und Haltsuche zur Stützung der Zelle, vom Uropoden aus. Dies ähnelt der von Mc FAHRLAND beschriebenen 'interaction' zwischen Lymphocyten und Makrophagen, bei der es neben 'attachment' mit dem Uropoden (Mc FAHRLAND) zur Peripolesis kommt.

Zusammenfassung:

Im Phasenkontrast wurde die Kinetik von über 300 leukämischer Blasten akuter Leukämien und von 25 Lymphoidzellen von Morbus Pfeiffer aus dem Blut, Lymphknoten und Knochenmark kinematographisch dokumentiert und mit denen normaler Blutzellen verglichen.

Aufbauend auf die Ergebnisse von SENDA, ALBROSE, RIND und De BRUYN wurden 3 Bewegungstypen eingeteilt und bei den verschiedenen Zellarten prozentual erfaßt.

In 22 Serienfotos aus der Lauf- und Teilbildanalyse und drei zeichnerischen Bewegungsstudien wurde das Typische der Kinetik leukämischer Blasten und Lymphoidzellen, wie die Entstehung der Kontraktionswellen während der Locomotion, die intrazelluläre Kinetik wie Zellkernverformung und Wanderung, Mitochondrienströmung, Pinocytose und Phagocytose, sowie Pseudopodienbildung und zwischenzellige Beziehungen, - cell interaction - wie Leukergie demonstriert.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist zu erkennen, daß die leukämischen Blasten im Laufe ihrer Entwicklung eine der Fähigkeiten ausgereifter Zellen erwerben können. Fast die Hälfte der beobachteten Zellen bei akuten myeloischen Leukämien bewegte sich gerichtet fort, bei Lymphoblasten-Leukämien auch $1/3$, wobei die mittlere Wanderungsgeschwindigkeit weit unter den nach v. PHILIPSBORN und ALBRECHT gemessenen Werten für ausgereifte Zellen, aber bei der der Monocyten liegen. Die Zellen der infektiösen Mononukleose zeigten trotz ihrer Zellgröße dieselbe Wanderungsgeschwindigkeit wie die normaler Lymphocyten.

Literaturverzeichnis

- 1) ABERCHROMBIE, M. and AMBROSE, E.J.
The surface properties of cancer cells:
A Review
Canc. Res. 22: 525 (1962)
- 2) ABERCHROMBIE, M. and Heaysman, J.E.M.
The directional movement of fibroblasts
emigrating from cultured explants.
Ann. Med. exp. Fenn. 44, 161 (1966)
- 3) ALBRECHT, M. u. KRETSCHMER, V.
Vergleichende Untersuchungen über die
Einwirkung von Demecolcin auf die Thrombo-
cytenbildung (durchgeführt an Knochenmark-
kulturen)
Ärztl. Wchschr. 13:23, (1958)
- 4) ALBRECHT, M. Studium über die Leukocytenbewegung und
deren Beeinflußbarkeit in vitro.
DMW 79:1431 (1954)
- 5) AMBROSE, E.J. and FORRESTER, J.A.
Mammalian cell movements and the role of
cell surface charge.
Europ. Tissue Cult.Sec.London, Apr. (1968)
- 6) ARNOLD, M. Die Membranen der Zellen.
Mitt. d. dtsh. Pharm.Ges.u.d.Ges.d.DDR
(1966)
- 7) ASTALDI, G. and VERGA, L.
The glycogen content of the cells of
lymphatic leukemia.
Acta haem. Basel, 17:129, (1957)
- 8) ASTALDI, G. SAULI, S.
La Citochimica Nella Diagnosi Ematologica.
Diagn.Med.Vol.IX; :218 (1964)

- 9) BAUDISCH, W. BECKMANN, A., BLANK, I., JENSSEN, H.L.
Klebrigkeit und Migrationsverhalten der
Leukocyten unter Einwirkung von Stoff-
wechselhemmstoffen.
Acta.biol.med.germ.23:265 (1969)
- 10) BERMANN, L. Lymphocytes and macrophages in vitro
Intern.Acad.of Path.Vol. 15:6 (1966)
- 11) BOLL, I. Morphologische Studien zum Verhalten von
Knochenmarkzellen in vitro.
IV. Die Entstehung von tetraploiden Zell-
kernen.
(Riesenmetamyelocyten u.a.) Blut
11:129 (1965)
- 12) BOLL, I. Granulocytopoese unter physiologischen
und pathologischen Bedingungen.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1966)
- 13) BOLL, I. Bewegungsstudien an nichtstimulierten
und stimulierten Lymphocyten sowie
Retothelsarkomzellen.
(Phasenkontrast, Zeitraffer 16 mm Film)
in: H. BRITTINGER und H.J. ROGGENBACH:
Leukocytenkulturen.
F.K. Schattauer Vlg. Stuttg. New York 1971,
S. 19
- 14) BOLL, I. NITZEL, H.
Die Kinetik leukämischer Blasten (Myelo-
blasten, Monoblasten, Lymphoblasten) im
Vergleich mit Mononukleosezellen.
(Bewegungsstudie im Zeitrafferfilm)
In R. GROSS: Leukämie, Springer Vlg.
(1972), S. 199
- 15) BOCK, H.E., WILMS, K., WILMANS, W.
Infektiöse Mononukleose.
Dtsch.med. 95:748 (1970)

- 16) BUCHER, O. und KLÖTI, R.
Karyometrische Untersuchungen an Gewebekulturen.
Zellforsch. 42:193 (1955)
- 17) De BRUYN, P.P.H.
Locomotion of blood cells in tissue cultures.
Anat.Rec. 89 (1944)
- 18) De BRUYN, P.P.H.
The motion of the emigrating cells in tissue cultures of lymphnodes.
Anat. Rec. 93 (1945)
- 19) BRYANT, R.E., DEZ PREZ, R.M., von WAY, M.H.,
Studies on human leukocyte motility.
J.Exp.Med. 124/ :483 (1966)
- 20) COMBS, R., BENYESH.MELNIK, M.
Studies on acute leukemia and infectious mononucleosis of childhood.
Nat.Can.Inst. 39:1187 (1967)
- 21) FLECK, L. Le phénomène de leukergie et le possibilité de la utiliser dans l'hematologie.
Sang 20, 1 (1949)
- 22) FUKUSHIMA, K., SENDA, N., JSHIGAMI,S.WAKAMIYA,Y.WEDA,Y.
Cytochemical studies on the protoplasmic streaming of leukocytes.
Med.Osaka Univ.Vol.5:23 (1954)
- 23) FRANKS, L.L., RIDDLE,P.N. and SEAL, P.
Aktin - like Filiamente and cell movement in human ascites tumor cell.
Exp.Res.54:157 (1969)
- 24) GROPP,A.
Morphologie und Verhalten lebender Zellen.
Med.Welt 1:20 (1963)

- 25) GROPP, A. Untersuchungen an Zellen in der Gewebe-
kultur als Beitrag zu Fragen der Stoff-
aufnahme.
Vdhg.Dt.Ges.Path. 44:220 (1964)
- 26) HABERNEY, M., WOHLFART-BOTTERMANN, K.E., STOCKEM, W.
Kinematographische Untersuchungen über
das Bewegungsverhalten der Zellober-
fläche von *Amoeba proteus*.
Cyt. 1:70 (1969)
- 27) HANSEN, H.G. Das Phasenkontrastverfahren in der
Hämatologie.
Stormarn-Vlg.G.m.b.H. 148 (1955)
- 28) HIRAKI, K. and OFUJI, T.
Microcinematographic vital observation
on the blood cells and its clinical
application.
Acta med.Jap. 19:406 (1956)
- 29) JORKE, D. Die klinische Bedeutung der Lymphoidzellen.
Schweizmed.Wchr. 91:778 (1961)
- 30) JORKE, D., ASTALDI, G.,
Neue Befunde an Lymphoidzellen.
Med.Klin. 61:245 (1966)
- 31) JORKE, D., HENNIG, I.
Das Verhalten der Lymphoidzellen bei der
Hepatitis infectiosa.
Ztschr.ges.Inn.Med.22:746 (1967)
- 32) KASS, L. and De BRUYN, P.P.
Chemotaxis of mature and immature blood
cells in tissue cultures.
Anat.Rec. 159:115 (1967)
- 33) KELLER, H.U. and SORKIN, E.
Studies on Chemotaxis. Migration of Rabbit
leukocytes through filter membranes.
Prod.Soc.Exp.Biol.Med.126:677 (1967)

- 34) KEMPS, D. Lymphocytengeschwindigkeit in vitro
bei Betatron-bestrahlten Patienten.
Diss. FU Berlin, 1968
- 35) KEYSERLINGK, D., GRAF
Über die Bedeutung des intracellulären
kontraktilen Systems für die Locomotion
der Fibroblasten.
Cyt., 1:259 (1970)
- 36) KEYSERLINGK, D., GRAF
Kontraktilität und Ultrastruktur
glycerin-extrahierter Fibroblasten aus
der Gewebekultur.
Protoplasma 6:406, (1969)
- 37) Mc KINNEY, A.A. jr.
Division of leukocytes already in DNA
synthesis from patients with acute leu-
kemia and infectious mononucleosis.
Acta haemat. 5:223 (1951)
- 38) LITWINS, J., LEIBOWITZ, SIEDE, W.
Virocyten.
Acta haemat. 5:223 (1951)
- 39) MARSHALL, A., LICHTMAN, M.D., WEED, R.L.
Alteration of the cell periphery during
granulocyte maturation: relationship to
cell function.
Blood, Vol.39 :301 (1972)
- 40) MARSHALL, A. LICHTMAN, M.D.
Cellular deformability during maturation
of the myeloblast.
New Engl.Med. 283:943 (1970)

- 41) PEARMAIN, G.E., LYCETTE, R.R.
Spontaneous mitoses of glandular fever cells
in short-term peripheral blood cultures.
Lancet II:1072 (1963)
- 42) POPE, J.H. Establishment of cell lines from peri-
pheral leukocytes in infectious
mononucleosis.
Nature 216:810 (1967)
- 43) v. PHILIPSBORN, E.
Untersuchungen über den Erregungszustand
der Leukocyten gesunder und kranker
Menschen.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 168:239 (1930)
- 44) v. PHILIPSBORN, E.
Die lebenden weißen Blutzellen.
Fortschr.Med. 82:449 (1964)
- 45) POLICARD, A., BESSIS, M.
Éléments de Pathologie Cellulaire.
Masson et Cie, Éditeurs 171 (1968)
- 46) PROJAN, A., BACIGALUPO
Über Kontaktinhibition der Zellbewegung
in vitro.
Wiss.Ztschr. d. Humboldt Univ. Berlin
Mat.nat.RXIX (1970)
- 47) RABIN, E.R., BENYESH-MELNICK, M. and BRUNSWIG, J.P.
Studies on akute leukemia and infectious
mononukleosis of childhood.
Exp.Molecul.Path. 7:196 (1967)
- 48) RICHTER, J.E.
Untersuchungen zur Cytodynamik kontinuierlich
züchtbarer Zellen.
Protoplasma LVIII: 426 (1964)

- 49) RICHTER, J.E.
Die Auswertung cytologischer Forschungsfilme mit Hilfe der Teilbildanalyse.
Res.FilmVol. 4:3 (1962)
- 50) RIND, H.J.
Atlas der Phasenkontrasthaematologie.
Akademie-Verlag Berlin (1958)
- 51) SCHREK, R.
Motility of normal and leukemic human lymphocytes.
Lab.Clin.Med. 61:34 (1963)
- 52) SCHREK, R.
Sensitivity of normal and leukemic lymphocytes and leukemic myeloblast to heat.
Jo.Nat.Canc.Inst. 37:649 (1966)
- 53) SCHREK, R., KNOSPE, W.H. and TROBAUGH, F.R.E.
Chromatin and other cytologic indices in chronic lymphocytic leukemia.
I.Lab.Clin.Med. 75:217 (1970)
- 54) SCHMALZL, F., CIRESA, M., BRAUNSTEINER, H.
Zur Cytochemie der Drüsenfieberzellen.
Acta haem. 39:257 (1968)
- 55) SEITZ, W.A.
Einfluß von vegetativen Wirkstoffen auf die Leukocytenbewegung.
Z.ges.Inn.Med. 12:1105 (1957)
- 56) SENDA, N. SHIBATA, N., TAMURA, H., HOSHITAKE, J., KANDO, K.
On a contraktile protein of leukocytes.
XII.Congr.Inter.Soc.Haem. New York 35,(1968)
- 57) SENDA, N., TAKABAYASHI, H., UEDA, Y., TAMURA, H., YOSHITAKE, J., INUI, Y., KISHIGAMI, Y.
The differentiation of leukemic cells on the basis of their movement.
Ann.Rep. 1:191 (1961)

- 58) SENDA, N., UEDA, Y., TAMURA, H., YOSHITAKE, J., INUI, Y.
The movement of acute and chronic
myelogenous leukemia cells, especially
promyelocytes and myelocytes.
Ann.Rep. 2:102 (1962)
- 59) SENDA, N., and TAMURA, H.
The mechanism of the movement of leukocyte.
Ann.Rep. 1:126 (1961)
- 60) STOBBE, H. Bewegungsformen der Leukocyten, Phasen-
kontrastmikroskopische Studie.
Med. Bild 6:40 (1963)
- 61) STOCKEM, W., WOHLFART-BOTTERMANN, K.E. HABERNY, M.
Konturveränderungen und Faltungsgrad der
Zelloberfläche von Amoeba proteus.
Cytobiologie 1:37 (1969)
- 62) WENDT, F.L. Handbuch der gesamten Hämatologie.
Bd. Allg.Häm. 1:247 (1957)
- 63) WITTEKIND, D., RENTSCH, G.
Über Ektaktin, Pinocytose und amöboide
Bewegung von Exsudat-Phagocyten und über
Möglichkeiten ihrer Beeinflussung durch
verschiedene Methoden der Exsudaterzeu-
gung.
Zellforsch. 63:374 (1964)

Am Ende dieser Arbeit möchte ich
Frau Professor Dr. med. Irene Böckl
für die Bereitstellung des Themas
und für Ihre freundliche Unterstützung
danken.

L e b e n s l a u f

Am 6. Januar 1936 wurde ich in Rostock geboren.
Dort besuchte ich die Grund- und Oberschule bis zu
meinem Abitur 1956.

Da ich in meiner Heimat keinen Studienplatz bekam, zog
ich nach West-Berlin und erwarb dort die Anerkennung
meines Abiturs.

Im Wintersemester 1957/58 begann ich mein Studium der
Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.
Ich studierte in Berlin und Freiburg und legte 1968 das
Medizinische Staatsexamen an der Freien Universität
Berlin ab.

Zum 31. Dezember 1969 erhielt ich die Approbation und bin
seit dem 1. Januar 1970 auf der Anästhesie Abteilung des
Neuköllner Krankenhauses als Arzt tätig. Dort erfüllte
ich am 31. Dezember 1973 die Bedingungen zur Facharzt-
anerkennung und wurde im Mai 1974 Oberarzt auf dieser
Abteilung.

